U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Margarida Maria Vieira Carvalho

M

2024-2025

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Margarida Maria Vieira Carvalho

The Oncology Institute "Prof. Dr. Ion Chircuță" Cluj-Napoca
(27 de janeiro a 21 de fevereiro de 2025)

Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca
(24 de fevereiro a 21 de março de 2025)

Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca
(24 de março a 4 de abril de 2025)

County Emergency Hospital Cluj-Napoca
(7 de abril a 23 de abril de 2025)

Farmácia Falcão
(12 de maio a 12 de agosto de 2025)

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso
Monitor Farmácia Hospitalar: Drª Liliana Dragoman, Drª. Ligia Hui, Drª. Sandra Marginean e Drª. Lăcrămiora Luca
Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Rui Santos

outubro de 2025

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 15 de outubro de 2025

Margarida Maria Vieira Carvalho

Resumo

O presente relatório representa o culminar de 6 meses de estágio curricular realizados no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, que decorreram entre os meses de janeiro e agosto, e que me permitiram colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo de cinco anos de estudo em duas vertentes distintas da profissão farmacêutica, a farmácia hospitalar e a farmácia comunitária.

Inicialmente, durante 3 meses realizei o meu estágio em farmácia hospitalar, ao abrigo Programa Erasmus+, na Roménia, em 4 hospitais, o Oncology Institute "Prof. Dr. Ion Chircuță" Cluj-Napoca, o Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca, o Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca e o County Emergency Hospital Cluj-Napoca. Posteriormente, nos restantes 3 meses, realizei o meu estágio em farmácia comunitária, na Farmácia Falcão, localizada no Porto.

Este relatório encontra-se dividido em duas partes. A primeira parte encontra-se subdividida em duas secções, a secção A, correspondente a farmácia hospitalar, e a secção B, relacionada com o estágio em farmácia comunitária. Ambas as secções têm início com uma breve contextualização do local de estágio, seguida da apresentação do cronograma das tarefas desempenhadas, com a sua respetiva explicação. Posteriormente, são descritas algumas das atividades que se revelaram de especial interesse no contexto do meu estágio. Na secção A as atividades descritas correspondem ao estudo do uso *off-label* de bevacizumab em casos de glioblastoma; a preparação de uma pomada contendo rivanol, benzocaína e vitamina A; colaboração num estudo realizado a nível hospitalar a cada 4 meses, que visa orientar a implementação de estratégias que previnam infeções hospitalares e promovam o uso racional de antibióticos para redução de resistências. Já na secção B as atividades passaram pela realização de uma sessão de sensibilização e apoio à cessação tabágica, em que foram apresentadas as diferentes opções terapêuticas atualmente disponíveis para auxiliar neste processo; a realização de uma formação interna sobre bombas de insulina e pâncreas artificiais, como inovações no tratamento da diabetes atualmente dispensadas em farmácia comunitária; elaboração de uma tabela com opções terapêuticas para algumas das situações mais comuns relatadas ao balcão de uma farmácia, passíveis de serem aconselhadas a grávidas e lactantes.

A segunda parte reúne dois temas de desenvolvimento científico, que surgiram em contexto de atendimento em farmácia comunitária e que despertaram o meu interesse para uma pesquisa mais detalhada. O primeiro tema diz respeito à perturbação de hiperatividade e défice de atenção e crescente uso de metilfenidato nesta perturbação. O segundo tema, por sua vez, aborda a adenomiose, como uma patologia significativamente subdiagnosticada, e as opções terapêutica atualmente disponíveis neste contexto.

Agradecimentos

Chegam ao fim cinco anos de curso que foram marcados por muitos risos, choros, conversas infinitas e abraços apertados, que ficarão para sempre guardados na minha memória. A Margarida de há cinco anos, que não tinha a certeza se estaria a fazer a escolha certa e que tinha medo de um ambiente novo em que não conhecia ninguém, ficaria orgulhosa de ver o quão longe chegou e o quão feliz foi durante todo este percurso na casa de Farmácia. Mas esta jornada tão bonita não foi feita sozinha e por isso agradeço:

À Faculdade de Farmácia, ao corpo docente e não docente, por terem contribuído para a minha formação académica e para o meu crescimento pessoal. Ao meu orientador, o Professor Doutor Carlos Afonso pela disponibilidade demonstrada ao longo do meu estágio e na construção do meu relatório.

À equipa do Oncology Institute "Prof. Dr. Ion Chircuță" Cluj-Napoca, do Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca, do Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca e do County Emergency Hospital Cluj-Napoca, por me ensinarem tanto ao longo de 3 meses, mas principalmente por me acolherem no seu país e ambiente de trabalho e me fazerem sentir verdadeiramente integrada, como uma parte de vocês. Agradeço cada palavra amiga, cada abraço, cada gargalhada e por se terem tornado tanto em tão pouco tempo. Também à Mrs. Adriana Rosu por nos ter recebido tão bem e ter feito de tudo para que a nossa experiência fosse a melhor e a todos os que fizeram parte deste meu percurso em Erasmus e o tornaram tão inesquecível (mulțumim).

À equipa da Farmácia Falcão, por me terem recebido tão bem, por me fazer sentir como um membro da equipa, por promoverem o meu crescimento contínuo, mas principalmente por tornarem a experiência de farmácia comunitária algo mais bonito. Um especial agradecimento ao meu monitor, o Dr. Rui Santos, por toda a paciência, pelos conhecimentos transmitidos e, sobretudo, por tornar esta caminhada mais leve e arrancar diariamente um sorriso de mim, mesmo nos momentos menos bons.

À minha família que sempre esteve lá para me apoiar, que me fez lutar e nunca me deixou desistir dos meus sonhos, mesmo nos momentos mais difíceis e em que tudo parecia impossível. Um especial agradecimento à minha mãe, aos meus avós e à minha irmã, que foram os grandes pilares deste meu percurso, que foram porto de abrigo quando um abraço era o que mais precisava, que foram escuta ativa quando precisava de desabafar e que foram palavra amiga quando precisava de consolo ou um conselho.

Aos meus amigos, por me fazerem sentir acolhida e ouvida, por me darem os abraços que tanto me confortam, por todas as conversas intermináveis, por todas as chamadas

motivacionais, por todas as sessões de estudo caóticas, por todas as aventuras vividas, mas principalmente por terem sido casa ao longo destes cinco anos.

Ao NASA, por me ter feito superar a cada dia e por me ter permitido contribuir um bocadinho para a felicidade e bem-estar de cada uma das pessoas ajudadas por este núcleo. Em especial à Bia, por ter tornado esta coordenação mais especial e ser um apoio incondicional.

À Associação Cura+, por me ter permitido ter um contacto mais próximo com a população e contribuir para a sua saúde e bem-estar, bem como pela formação contínua essencial a esta profissão.

À equipa de basquetebol da faculdade de farmácia, por ser um espaço onde pude conhecer pessoas incríveis e que marcaram os meus dias da melhor forma.

À Missão País, que foi momento de calma, local de encontro e conexão com a população e comigo mesma e durante a qual fui tão feliz com todos os missionários e pessoas das terras onde estivemos, que fizeram de tudo para que nos sentíssemos bem-vindos e acolhidos.

Às Sirigaitas por terem sido o refúgio para os meus problemas e a animação de todas as minhas semanas. A cada uma de vocês agradeço por cada gargalhada, por cada abraço, por cada conversa, por cada música, por cada atuação e em especial pela vossa amizade e por me permitirem ser quem eu verdadeiramente sou. Ao bicho, que apesar de um instrumento, se revelou das melhores escolhas que podia ter feito na vida, que foi conforto em cada nota tocada e que se tornou parte de mim e da minha história.

Por isso, a todos os que cruzaram o meu caminho, e nele deixaram uma história para contar, o meu mais sincero obrigada.

"*How lucky I am to have something that makes saying goodbye so hard*"

Índice geral

Declaração de Integridade iii

Resumo iv

Agradecimentos v

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos viii

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos ix

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1

Section A – Hospital Pharmacy 1

1 – Curricular Internship Contextualization 1

2 – Schedule and Explanation 2

3 – Example of Activities Developed 4

Activity 1: *Off-label* use of Bevacizumab in glioblastoma 4

Activity 2: Preparation of an ointment containing rivanol, benzocaine and vitamin A 6

Activity 3: The use of antibiotics and invasive devices in the hospital environment: a point prevalence study 8

Secção B – Farmácia Comunitária 10

1 - Contextualização do estágio curricular 10

2 - Cronograma e sua explicação 11

3 – Exemplo de atividades desenvolvidas 12

Atividade 1: Cessação tabágica: Intervenção farmacêutica para a promoção da saúde 12

Atividade 2: Bombas de insulina e pâncreas artificiais - Avanços no tratamento da diabetes mellitus 15

Atividade 3: Aconselhamento farmacêutico a gestantes e lactantes 17

Parte 2 – Temas de desenvolvimento 19

Tema 1 – O uso de metilfenidato na perturbação de hiperatividade e défice de atenção **....** 19

Tema 2 – Abordagens terapêuticas na adenomiose 29

Conclusão global 40

Bibliografia 41

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Índice de tabelas

Table 1- Schedule of activities carried out in the Oncology Institute, Municipal Clinical Hospital, Rehabilitation Hospital and County Emergency Hospital pharmacies internship 2

Tabela 2- Cronograma das atividades realizadas na Farmácia Falcão durante o meu estágio 11

Índice de figuras

Figura 1 - Estrutura química do *l-treo*-metilfenidato 24

Figura 2 - Estrutura química do *d-treo*-metilfenidato 24

Figura 3 – Algumas das teorias propostas para a origem da adenomiose. (A) Teoria da invaginação; (B) Teoria da metaplasia de remanescentes müllerianos; (C) Teoria da implantação e diferenciação de células estaminais derivadas do sangue menstrual através da menstruação retrógrada 32

Figura 4. Exemplos de tratamentos hormonais utilizados na adenomiose e respetivos alvos terapêuticos 37

Índice de anexos

Annex 1. Questionnaire used to collect data at hospital level and the acronyms used to fill it in 53

Anexo 2. Questionário e panfletos informativos utilizados na sessão de sensibilização e apoio à cessação tabágica..... 58

Anexo 3. Apresentação utilizada na formação interna sobre bombas de insulina e pâncreas artificiais..... 60

Anexo 4. Tabela de opções de aconselhamento farmacêutico a grávidas e lactantes..... 71

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

CGM – *Continuous Glicose Monitoring* (Monitorização Contínua de Glicose)

CNP - Código Nacional do Produto

COCs - Contracetivos Orais Combinados

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DSM-5 - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5.ª edição*

ECDC - *European Centre for Disease Prevention and Control*

EMA - *European Medicines Agency*

FDA - *Food and Drug Administration*

FF - Farmácia Falcão

FSH - *Follicle-Stimulating Hormone* (Hormona Folículo-Estimulante)

GBM - *Glioblastoma Multiforme*

GnRH - *Gonadotropin-Releasing Hormone* (Hormona Libertadora de Gonadotrofinas)

IOCN - *Oncology Institute "Prof. Dr. Ion Chircuță" Cluj-Napoca*

LH - *Luteinizing Hormone* (Hormona Luteinizante)

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PHDA - Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

PSCI - Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina

PVP - Preço de Venda ao Público

TSN - Terapêutica de Substituição da Nicotina

VEGF - *Vascular Endothelial Growth Factor*

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Section A – Hospital Pharmacy

1 – Curricular Internship Contextualization

My internship in hospital pharmacy took place in Cluj-Napoca (Romania) in four different hospitals, through the partnership between the Erasmus+ program and the Iuliu Haţieganu University of Medicine and Pharmacy.

Initially, my internship began at the Oncology Institute "Prof. Dr. Ion Chircuţă" Cluj-Napoca (IOCN) between January 27th and February 21st. IOCN provides services in prevention, diagnosis, curative treatments such as surgery, chemotherapy and radiotherapy, and palliative care. This institute has several departments such as pediatric oncology, hematology, radiotherapy, oncological surgery, and clinical oncology. The IOCN pharmacy is open from Monday to Friday from 7am to 3pm and the pharmaceutical team consists of three pharmacists, as well as pharmacy technicians and pharmacy assistants. It offers a wide range of pharmaceutical services, including validation of prescriptions, management and individualized dispensing of medications (routine, psychotropic and narcotics), dispensing of medications supported by different national programs for patients with rare diseases, preparation of magistral and officinal medicines, collaboration in clinical trials, and preparation of cytostatic drugs.

After this period, I started my internship at the Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca (Clujana Hospital) between February 24th and March 21st. This is a public municipal hospital with a wide range of departments, such as neurology, cardiology, intensive care, psychiatry, geriatrics, internal medicine, general surgery and nephrology. The pharmacy is staffed by 3 pharmacists along with a large number of pharmacy technicians and pharmacy assistants and is open from 7:30 am to 3:30 pm, Monday to Friday. The pharmacy performs magistral and officinal preparations, preparation of cytostatic drugs, management and dispensing of medications for the units, provides data on incompatibilities to the departments and also participates in certain epidemiological studies carried out at the hospital level.

Later, I started my internship at the Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca between March 24th and April 4th. This hospital offers a wide range of medical services such as neurology, cardiology, orthopedics and traumatology, plastic surgery and general surgery, and the aim of hospitalization in these units is to prevent and minimize the mental, physical and functional consequences of an illness. The hospital pharmacy is open from 7am to 4pm, Monday to Sunday, and the pharmaceutical team consists of one head pharmacist, one clinical pharmacist, five pharmacy technicians and a caregiver. This pharmacy dispenses medicines for the departments,

prepares some magistral and officinal preparations and provides data on incompatibilities to the different departments.

Finally, I completed my internship at the County Emergency Hospital Cluj-Napoca (Judetean Hospital) between April 7th and 23rd. This is one of the largest hospitals in Romania, with 41 departments and compartments in all medical-surgical specialties, as well as 3 pharmacies. I interned at Pharmacy 1, which operates from Monday to Friday from 8am to 4pm and where the pharmaceutical team consists of 2 pharmacists, several senior pharmacy technicians and pharmacy assistants, a load handler and a caregiver. The pharmacy performs the preparation of medicines for the departments, magistral and officinal preparations as well as the dispensing of medicines and materials that are financed by certain national health programs, such as multiple sclerosis, Fabry disease, diabetes and osteoporosis.

2 – Schedule and Explanation

The table 1 describes the main activities that I carried out during my internship in hospital pharmacy in these four different hospitals, where I had the opportunity to acquire countless knowledge and understand how a hospital pharmacy works in Romania.

Table 1- Schedule of activities carried out in the Oncology Institute, Municipal Clinical Hospital, Rehabilitation Hospital and County Emergency Hospital pharmacies internship

Oncology Institute activities	**January**	**February**	**March**	**April**
Individual preparation of psychotropic and narcotic medication	X	X		
Routine medications preparation	X	X		
Compounded medicines preparation	X	X		
Validation and preparation of cytostatic drugs	X	X		
Municipal Clinical Hospital activities				
Medication preparation for the units of the hospital		X	X	
Compounded medicines preparation		X	X	
Registration of all the narcotics given to the units		X	X	
Calculations for dilution of cytostatic drugs and registration		X		
Visit to all the units and data collection		X	X	
Verification of incompatibilities in the prescriptions		X	X	
Rehabilitation Hospital activities				
Preparation of medication for the departments of the hospital			X	X
County Emergency Hospital activities				
Preparation of medication for the departments of the hospital				X
Compounded medicines preparation				X

Individual preparation of medication: At the IOCN, psychotropic and narcotic medications were prepared daily for each patient, as well as routine medication to prevent or minimize possible adverse effects associated with cytostatic drugs, such as antiemetics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Medication needed for the weekend, when the pharmacy is closed, was prepared on Friday. In the other pharmacies in the three remaining hospitals this medication was prepared by hospital department and not by individual patients. In all these pharmacies the prepared medication was double-checked before it was sent to the respective departments.

Compounded medicines preparation: In all the pharmacies (except the rehabilitation hospital) where I had the opportunity to do my internship, almost daily, creams, oral solutions, sterile solutions and powders were prepared. These were ordered by the units both for stock and for this reason were prepared in large quantities, as well as for specific cases and for this reason in small quantities. All these preparations were later recorded electronically, indicating the quantities of each substance used, the batch number, the number of units prepared as well as the amount of preparation in each one, the preparation data, expiring date and the signature of the pharmacist responsible for the preparation. This information was also placed on the preparation labels.

Validation and preparation of cytostatic drugs: At the IOCN, the quantities of drugs required to prepare cytostatic drugs for each patient were calculated in a proper room and then these amounts were delivered in another room, for the necessary quantities of each drug to be placed in plastic bags and then prepared by dilution in laminar flow chambers. In these chambers, when the preparation is for a child, the child has priority, and this must be notified as soon as the respective bag is delivered. At the Municipal Clinical Hospital (Clujana Hospital), these quantities are also calculated for the subsequent preparation of cytostatic drugs, but only one pharmacist is responsible for this calculation, and we had the opportunity to help. These values are later recorded both in a book with the date of preparation and identification of the patient, and on the sheet indicating the preparation for the persons in the laminar flow chambers.

Registration of all the narcotics given to the units: At Clujana Hospital, all the narcotics ordered by each department were recorded in a book, indicating the quantity, day, number of the sheet where the order was placed, number of units remaining in the pharmacy after the dispense, unit to which it was assigned, person responsible for reception and pharmacist responsible for dispensing.

Visit to all the units and data collection: At Clujana Hospital, data were collected both for hospital-level epidemiological studies and to identify errors in prescriptions that could be corrected, such as duplications on medication or high dosage and we had the opportunity to participate and help in this data collection.

Verification of incompatibilities in the prescriptions: At Clujana, each patient prescriptions, especially in intensive care, were checked to determine whether there was any incompatibility and, if so, to inform the unit so that alternatives could be found.

3 – Example of Activities Developed

Activity 1: *Off-label* use of Bevacizumab in glioblastoma

Contextualization: In oncological patients, particularly those in whom the disease is already at an advanced stage or that is resistant to the conventional therapies, choosing the right treatment becomes even more challenging. In certain cases, there is a clinical need to use drugs that have not been specifically indicated for use in this pathology, but which have been shown in some studies to be effective and safe in this type of tumor. This activity emerged during my internship at the IOCN in the context of a case of a patient who had a recurrence of glioblastoma, previously operated on, treated with radiotherapy and chemotherapy, and who had recently started treatment with bevacizumab, a drug that is not approved for this pathology. This led me to research its use in this type of pathology.[1,2]

Development: Bevacizumab is a humanized monoclonal antibody that is approved, according to the European Medicines Agency (EMA), in combination with other drugs, for the treatment of certain types of cancer, such as, metastatic breast cancer, in combination with paclitaxel or capecitabine; metastatic or advanced kidney cancer, in combination with interferon α-2a; cervical cancer that is persistent, recurrent or metastatic in combination with paclitaxel and the platinum-based drug cisplatin.[3,4,5] The recommended dose is between 5 and 15 mg/kg of body weight, administered intravenously every two to three weeks, depending on the specific type of cancer being treated, and the treatment is continued until the patient no longer benefits from it or develops any adverse effects.[6]

The mechanism of action of bevacizumab involves the inhibition of an isoform of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-A, thereby blocking its binding to VEGF receptors (VEGFR-1 and VEGFR-2) on endothelial cells. Under normal physiological conditions, VEGF-A is essential for wound healing, tissue regeneration and vascular homeostasis. However, in malignant pathologies, tumors divert the VEGF pathway to stimulate the formation of an abnormal network of blood vessels, providing the oxygen and nutrients necessary for uncontrolled proliferation. This over-expression of VEGF-A is, in several cases, associated with increased tumor aggressiveness, resistance to therapy and poor prognosis. By blocking this link between VEGF-A and its receptors, the process of tumor angiogenesis and cell proliferation is inhibited, resulting in a reduction in tumor growth and development.[4,6,7]

VEGF-A is over-expressed in several types of solid tumors, such as osteosarcoma, colorectal, gastric, lung, esophageal and breast cancer. In addition to these, VEGF-A is also over-expressed in glioblastoma.[5,7-10] Consequently, the use of bevacizumab may be of some interest in this specific type of cancer, in off-label use, which corresponds to the use of an already approved drug for a clinical purpose other than those indicated in the summary of product characteristics (SmPC).[1,11,12]

Glioblastoma, or glioblastoma multiforme (GBM), is a highly aggressive primary malignant brain tumor. Although it occurs almost exclusively in the brain, it can also develop in the brain stem, cerebellum and spinal cord.[13,14] Some of the factors that increase the risk of developing this pathology are ionizing radiation, exposure to chemicals such as vinyl chloride, pesticides, oil refining, and certain genetic diseases, including neurofibromatosis 1 and 2, Li-Fraumeni syndrome and Turcot syndrome.[15] The presentation of neurological signs and symptoms is dependent on the location, size, and growth rate of the tumor in the brain. The most common symptoms include persistent headaches, seizures, cognitive and behavioral changes and focal neurological deficits.[13]

This type of cancer is classified by the World Health Organization (WHO) as a grade IV astrocytoma and is generally characterized by its origin in astrocytes, which are glial cells that provide support to nerve cells in the central nervous system.[13,14] The disease is characterized by a rapid proliferation (through tumor suppressor gene mutations and oncogene amplification), diffuse infiltration into the surrounding brain tissue and a high degree of genetic heterogeneity. Intratumoural heterogeneity, including the presence of tumor stem cells, has been demonstrated to give the tumor a high degree of plasticity. These cells possess the capacity for self-renewal and are more resistant to therapies, which contributes to frequent tumor recurrence after initial treatment. The tumor microenvironment also plays a crucial role, promoting tumor invasion, angiogenesis and helping GBM escape the immune system, creating an environment conducive to its progression.[13,16]

The standard treatment protocol involves the surgical removal of the tumor, followed by radiotherapy in combination with chemotherapy based on temozolomide, an alkylating agent that causes damage to the DNA of tumor cells. In recent years, new approaches have been developed in international clinical studies with the objective of overcoming the limitations and resistance that have been observed in traditional treatments.[17] An example of this is bevacizumab, which has been extensively studied for the treatment of GBM. Phase II clinical trials, such as the BRAIN study, have shown that bevacizumab, alone or in combination with irinotecan, significantly improves progression-free survival and reduces cerebral oedema, contributing to an improvement in symptoms. This study was an integral part of the process that led to the approval of bevacizumab by the Food and Drug Administration (FDA) for recurrent GBM in the United States of America, although this approval was not extended by the EMA, thus remaining an off-label use in Europe. On

the other hand, phase III trials, such as AVAglio and RTOG 0825, have shown improvements in disease-free progression, but not a significant increase in overall survival, which has limited its formal approval in some regions, but does not invalidate its role in symptomatic relief, oedema control and improved quality of life, which are relevant clinical objectives.[18,19]

Conclusion: The use of bevacizumab in glioblastoma, although not yet approved at European level, has clinical data that supports its use in specific cases, such as relapses, playing an important role in symptom management and improving patients' quality of life. In this context, pharmacists play a crucial role in critically analyzing the available scientific evidence, contributing to the establishment of well-founded therapeutic strategies and ensuring that the use of medicines in an off-label context is safe, effective and ethically responsible, in collaboration with other healthcare professionals.

Activity 2: Preparation of an ointment containing rivanol, benzocaine and vitamin A

Contextualization: At hospital level, it is sometimes necessary to prepare compounded medicines, which can be used in a variety of situations, such as daily care or surgical procedures. These compounded medicines are prepared because, sometimes, for specific clinical situations, there are no alternatives available on the market that include the essential components or adequate quantities of those components for a given population, such as the pediatric population.[20] During my internship in hospital pharmacy, I took part in the preparation of a variety of compounded medicines, including an ointment containing rivanol, benzocaine and vitamin A. This preparation was undertaken at both the IOCN and the County Emergency Hospital.

Development: A galenic formulation corresponds to the principles of preparation and composition of certain medicines.[21] Based on galenic formulations, these medicines can be prepared industrially or compounded. The compounding of medicines is the process of preparing pharmaceutical forms (compounded medicines) in accordance with specific legislation in order to guarantee the safety, quality and efficacy of all medicines that are prepared. These preparations may be carried out in community pharmacies or hospital pharmacies, but always under the responsibility of a qualified pharmacist.[22,23]

Compounded medicines can be classified into two broad categories: magistral formulas and officinal preparations. Magistral formulas consist of the preparation of medicines compounded according to a specific prescription for a particular patient for whom the medicine is intended. Officinal preparations correspond to compounded medicines that are prepared according to indications from a Pharmacopoeia or Formulary, intended to be dispensed directly to patients that are assisted by that community or hospital pharmacy.[22,23]

An officinal preparation was then prepared, in accordance with the instructions delineated in an official Romanian formulary, for the treatment of superficial cutaneous lesions, including pressure ulcers, minor burns, irritations and fissures. The pharmaceutical preparation under consideration contains vaseline, lanolin, rivanol, benzocaine and vitamin A.

Lanolin is a natural wax derived from sheep's wool and consists of a complex mixture of high molecular weight esters, aliphatic alcohols, sterols, fatty acids and hydrocarbons.[24] Vaseline is a synthetic product obtained by distilling crude oil.[25] Both are emollient and occlusive agents, which form the basis of this ointment.[24,25]

Rivanol, or ethacridine lactate, is an antiseptic agent with bacteriostatic and bactericidal action, used mainly for wound disinfection, infection prevention and promotion of rapid healing, due to the reduction of microbial load on both the skin and injured tissues. The mechanism by which this process occurs is through the intercalation of the compound between the base pairs of bacterial DNAs, resulting in the depletion of microbial DNA.[26]

Benzocaine, an aminoester resulting from an esterification reaction between p-aminobenzoic acid and ethanol, is a topical local anesthetic used in a wide variety of situations, including dental procedures, preparation for infiltration anesthesia, and minor trauma. The mechanism of action of this drug involves the reversible binding to and inhibition of sodium channels located in the neuronal cell membrane. This binding prevents cell depolarization, slows signal conduction, and decreases the ability to generate an action potential.[27,28]

Vitamin A is an essential micronutrient that plays a crucial role in numerous biological functions, including reproduction, embryonic development, cell differentiation, growth, immunity, and vision. It functions primarily through nuclear retinoic acid receptors, retinoid X receptors, and peroxisome proliferator-activated receptors. In injured tissue, vitamin A stimulates epidermal renewal, increases the rate of re-epithelialization, and restores epithelial structure.[29]

The handling process began with the weighing of 500g of vaseline, followed by 500g of lanolin, which will form the base of the ointment, and which were then placed on a hot plate to melt. During this period, 50g of benzocaine was weighed and subsequently pulverized. Following the melting of the vaseline and lanolin, the mixture was removed from the hot plate and left to cool for a while. Next, the ointment base was slowly added to the benzocaine, stirring simultaneously, until a homogeneous paste was formed. Thereafter, the remaining ointment base was added in a gradual manner until a homogeneous mixture was obtained. Subsequently, 125 milliliters of a 2% rivanol solution was added gradually, with constant stirring. Finally, seven bottles of 5 milliliters of vitamin A solution were added and stirred until the mixture was homogeneous. The preparation was stored in 22 containers, each containing 50g of the ointment, which were labelled for external use, with

the batch number, name of the preparation, date of preparation, quantity present and expiry date, which is 6 months from the date of preparation.

Conclusion: The preparation of compounded medicines in a hospital setting, as in the case mentioned above, is an essential tool for responding to clinical situations for which there are no suitable commercially available alternatives. Consequently, through the preparation of this ointment and other compounded medicines, it was possible to understand how this preparation works in a hospital environment in Romania, as well as the importance of adapting formulations to specific clinical conditions.

Activity 3: The use of antibiotics and invasive devices in the hospital environment: a point prevalence study

Contextualization: In hospital settings, a significant proportion of patients undergo antibiotic therapy or have invasive medical devices, such as catheters, which serve as potential entry points for infections. At the Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca, I had the opportunity to help with a point prevalence epidemiological study, conducted every four months with the objective of understanding the number of patients in these circumstances and subsequently guiding the implementation of strategies to reduce risks, prevent bacterial resistance and improve patient safety.

Development: Epidemiology is considered the fundamental science of public health. It seeks to understand both the causes (or determinant factors associated with increased risk or probability of disease) and the distribution of health-related states or events in a population. This provides a basis for the development and evaluation of action strategies for the control and prevention of health problems.[30,31,32] The target of an epidemiological study is a population. This population can be defined in geographical or other terms, such as a specific group of hospitalized patients.[32] In this sense, when applied to the hospital context, epidemiology permits the analysis of factors such as the use of antibiotics and the incidence of healthcare-associated infections, especially in more vulnerable populations such as inpatients.

According to data from the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), approximately 30.5% of patients admitted to acute care hospitals in the European Economic Area receive antibiotic treatment. Although the use of antibiotics is often indispensable, their inappropriate or excessive administration is a significant contributing factor to the development and spread of antibiotic resistance, which is currently considered a major threat to global public health.[33,34] Bacterial resistance to antibiotics can occur naturally due to the ability of bacteria to develop resistance mechanisms over time through genetic alterations that guarantee their survival.

However, the excessive and inappropriate use of antibiotics in hospital environments, as well as in agriculture and the food industry, significantly accelerates the natural evolution of antimicrobial resistance. At European level, it is estimated that infections with multidrug-resistant bacteria result in around 35 000 deaths a year, particularly affecting immunocompromised patients.[35,36]

At the same time, healthcare-associated infections persist as a critical problem in hospital environments. According to the ECDC, around 4.3 million hospitalized patients a year acquire at least one healthcare-associated infection, resulting in more than 90 000 deaths. Among the main risk factors for the development of these infections are invasive medical devices such as urinary catheters, central venous catheters and endotracheal tubes. Although essential, these devices represent direct entry routes for infectious agents, especially in immunocompromised individuals. In these cases, the probability of infection by resistant microorganisms is particularly high, which complicates treatment and compromises clinical outcomes.[37,38,39]

Given this situation, preventing hospital infections and combating antibiotic resistance requires effective control measures, such as proper hand hygiene, disinfection of hospital environments, continuous training of healthcare professionals in good clinical practice and the implementation of rational antibiotic use programs. The consistent application of these strategies is essential to protect patient safety, reduce mortality associated with hospital-acquired infections and ensure the sustainability of healthcare.[40]

At the Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca, a point prevalence epidemiological study is conducted every four months by a multidisciplinary team composed of a clinical pharmacist, an infectious diseases specialist, a nurse, an intensive care doctor, and a microbiologist. In order to conduct this study, data is collected from hospitalized patients, with the objective of understanding the number of patients being treated with antibiotics, the purpose of their use, and the number of patients with invasive devices, such as urinary or peripheral catheters, which can serve as a gateway for infections. Data is collected over the course of a week, covering one or two units per day, following the questionnaire outlined in Annex 1. The data is subsequently entered into a platform, the Global Point Prevalence Survey (Global PPS). Global PPS is a global survey that collects data on the use of antibiotics and healthcare-related infections in hospitalized patients, providing reports that enable comparisons between hospitals and across different time periods within the same institution. The main objective is to provide performance indicators to improve the quality of antimicrobial prescribing, identify areas in need of intervention and support the implementation of measures for the prudent use of these medicines.[41,42]

In this context, pharmacists play a crucial role, particularly in analyzing prescriptions, critically evaluating the use of antimicrobials, identifying opportunities to optimize therapy, promoting good clinical practice and supporting the implementation of strategies for the rational use of antibiotics.

These contributions are essential for reducing the risk of developing resistance and for promoting the safe, effective and appropriate use of antibiotics in the hospital environment.

Conclusion: The study demonstrates the importance of continuous monitoring in the control of hospital infections and in the fight against antimicrobial resistance. As well as providing fundamental data for the implementation of preventative measures, this study also highlights the importance of multidisciplinary collaboration and the role of the hospital pharmacist in promoting the rational use of antibiotics and continuously improving the quality of care provided.

Secção B – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Falcão (FF), localizada na Avenida da Boavista, no Porto e teve uma duração de 3 meses, tendo decorrido entre os dias 12 de maio e 12 de agosto. Devido à sua localização na Avenida da Boavista, bem como à proximidade com escolas, comércios locais, clínicas dentárias e estéticas, esta farmácia apresenta um fluxo relativamente grande de utentes. A maioria destes utentes são fidelizados à farmácia e pertencem às mais diversas faixas etárias, outros são utentes mais pontuais como turistas ou então pessoas que, por vezes, são encaminhados pelas clínicas existentes nas proximidades.

O horário de funcionamento da farmácia é das 9h às 22h de segunda a sábado (incluindo feriados) e das 10h às 22h aos domingos. A equipa farmacêutica é composta por cinco farmacêuticos e uma técnica de farmácia. A direção técnica é assumida pelo Dr. Rui Santos que foi também o responsável pela monitorização e orientação do meu estágio na FF. Esta farmácia atualmente pertence ao grupo de farmácias Cruz & Reis, que conta com mais cinco farmácias para além desta, sendo elas a Farmácia Mendonça, Farmácia Trofense, Farmácia Vaz Porto, Farmácia Boa Nova e Farmácia Juncal, sendo assim possível um contacto direto entre as mesmas.

A nível de serviços prestados a Farmácia Falcão disponibiliza uma vasta gama de serviços aos seus utentes, desde a dispensa de receituário, aconselhamento farmacêutico, medição de parâmetros bioquímicos (glicemia e colesterol total) e parâmetros fisiológicos (pressão arterial, peso e altura), aconselhamentos de nutrição e podologia uma vez por semana, serviço de enfermagem, administração de vacinas e injetáveis, recolha de seringas e agulhas utilizadas através do projeto "Seringas só no Agulhão", possui um ponto de recolha VALORMED para recolha de medicamentos fora de validade, fora de uso ou também materiais utilizados no acondicionamento e embalagem dos medicamentos, furação de orelhas e preparação individualizada de medicação (PIM). Por vezes, recebe também alguns representantes de empresas de produtos dermocosméticos que realizam dias de conselhos sobre os seus produtos para que os utentes

interessados fiquem a perceber um pouco mais sobre os diferentes produtos, o seu modo de utilização e quais se adequam mais às suas características, devido à vasta gama de produtos dermocosméticos que a FF possui. Para além de todos estes serviços, a farmácia possui ainda um serviço de entrega ao domicílio, através da Glovo, de produtos farmacêuticos não sujeitos a receita médica e outros produtos presentes na farmácia como produtos dermocosméticos e suplementos alimentares, como também, entregas que são feitas por um colaborador deste grupo de farmácias e que funciona de segunda a sexta a partir das 17h, em que o pedido de entrega deve ser feito até às 16h.

2 - Cronograma e sua explicação

A tabela 2 apresenta resumidamente algumas das atividades realizadas durante o meu estágio em farmácia comunitária na FF, bem como o período em que foram realizadas.

Tabela 2- Cronograma das atividades realizadas na Farmácia Falcão durante o meu estágio

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e confirmação de encomendas	X	X	X	X
Armazenamento e reposição de *stocks*	X	X	X	X
Gestão de reservas e devoluções	X	X	X	X
Verificação de *stocks*, preços e validades	X	X	X	X
Determinação de parâmetros fisiológicos	X	X	X	X
Participação em formações	X	X	X	X
Preparação de encomendas para entrega ao domicílio		X	X	X
Observação de atendimentos	X	X		
Atendimentos sob supervisão		X		
Atendimentos autónomos			X	X

O meu estágio iniciou essencialmente com atividades de *backoffice*, como a receção e consequente confirmação de encomendas dos principais fornecedores da farmácia como a Empifarma, OCP e Alliance Healthcare, bem como de outros fornecedores principalmente de produtos dermocosméticos. Esta tarefa ajudou-me aos poucos a começar a utilizar o programa 4DigitalCare de forma mais autónoma, e também me permitiu perceber como calcular o preço de venda ao público (PVP) e as margens utilizadas para cada produto pela farmácia. Neste período estive também responsável pelo armazenamento e reposição de *stocks* de produtos farmacêuticos e dermocosméticos, o que me ajudou a familiarizar com a organização da farmácia, bem como com os produtos disponíveis na mesma. Realizei também a gestão de reservas, que eram efetuadas

maioritariamente por telefone, e de devoluções de produtos que eram, por vezes, enviados por engano ou em más condições. Para além de todas estas tarefas realizei ainda a verificação de *stocks*, da validade e dos preços de determinados produtos de modo a confirmar que apresentavam as validades corretas, que as quantidades indicadas em stock e presentes na farmácia eram iguais e se todos estes produtos estavam bem etiquetados, nomeadamente com o código nacional do produto (CNP) e preço corretos. Todas estas atividades acima mencionadas foram realizadas desde o início do meu estágio até ao fim do mesmo.

Posteriormente, entre o fim de maio e início do mês de junho comecei a realizar a medição de parâmetros fisiológicos, tendo iniciado com a medição da pressão arterial, que é um dos serviços mais pedidos pelos utentes desta farmácia. Comecei também a preparar encomendas para entrega ao domicílio, tanto as que são entregues por um colaborador do grupo Cruz & Reis, como também as entregues através de estafetas da Glovo. Durante este período comecei também com a observação de atendimentos junto dos membros da equipa, onde pude observar não só a dispensa, mas também o aconselhamento farmacêutico realizado por cada um aos mais diversos utentes. Durante o mês de junho e após o atendimento observacional iniciei o atendimento com supervisão de forma gradual, o que me permitiu perceber a forma mais correta de interagir com cada utente, bem como as perguntas essenciais que deviam ser feitas em diferentes casos para uma correta dispensa e aconselhamento farmacêutico.

Entre o fim do mês de junho e início do mês de julho iniciei então o atendimento autónomo, no qual inicialmente apresentei algumas dúvidas principalmente no aconselhamento dermocosmético, dado a ampla variedade de produtos presentes na farmácia, mas que gradualmente foram sendo esclarecidas tanto pela ajuda de alguns do membros da equipa como também por formações internas, formações online e formações presenciais que foram sendo realizadas durante o meu período de estágio. Para além disto, ao longo deste estágio, foram-me apresentados, pelo meu monitor na FF, alguns casos práticos que são frequentes em contexto de atendimento, para que pudesse pesquisar e informar-me de qual o melhor aconselhamento a ser dado nesses casos e assim estar mais preparada.

3 – Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Cessação tabágica: Intervenção farmacêutica para a promoção da saúde

Contextualização: Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o tabaco é uma das maiores ameaças à saúde pública, sendo responsável anualmente por mais de 8 milhões de mortes em todo o mundo.[43] Em Portugal, aproximadamente 26% da população é fumadora, verificando-se uma prevalência significativamente maior nos homens relativamente às mulheres.[44] Este é

responsável por cerca de 80% dos casos de doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), 90% dos casos de cancro do pulmão, 20% da mortalidade por doença coronária e contribui também para o desenvolvimento de outras doenças como diabetes mellitus tipo 2 e osteopenia.[45] Durante meu estágio em farmácia comunitária, e em colaboração com a equipa da Aflofarm®, tive a oportunidade de realizar um rastreio, que contou com a participação de oito utentes, e que tinha como objetivo avaliar a dependência dos participantes e a sua motivação em deixar de fumar. Adicionalmente foram explicadas as medidas comportamentais que podem ser adotadas e as alternativas farmacológicas que existem atualmente, para auxiliar neste processo.

Desenvolvimento: Existem, atualmente, diversas opções farmacológicas que permitem auxiliar no processo de cessação tabágica. Estas dividem-se em 2 tipos de terapêuticas, as terapêuticas de substituição de nicotina (TSN) e as não nicotínicas.[46,47,48]

A TSN consiste na reposição da dose diária de nicotina que seria consumida através do tabaco, utilizando, para isso, medicamentos que apresentam nicotina na sua composição. Estes são medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e apresentam-se sob as mais diversas formas farmacêuticas, como pastilhas, sistemas transdérmicos, gomas para mascar e soluções para pulverização bucal. Fornecem ao organismo nicotina, sem os restantes constituintes do cigarro, permitindo controlar a grande maioria dos sintomas físicos associados à síndrome de abstinência e também o desejo de fumar. A posologia e duração do tratamento é adaptado a cada pessoa e normalmente começa com uma dose maior que vai sendo progressivamente diminuída ao longo do tempo, permitindo assim uma desabituação gradual, e evitando situações de dependência.[46,47,49]

No que diz respeito aos medicamentos não nicotínicos que são comercializados atualmente, estes dividem-se em medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) e medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM).[46] Nos MNSRM-EF temos a citisiniclina, um alcalóide vegetal que apresenta uma estrutura química semelhante à nicotina e que atua nos recetores α4β2 nicotínicos de acetilcolina, competindo com a nicotina por estes recetores. A citisiniclina atua, assim, como um agonista parcial, mantendo, por um lado, a libertação de dopamina, embora em quantidades inferiores às libertadas pela ligação da nicotina a estes recetores, o que reduz o desejo e a severidade dos sintomas de abstinência e, por outro lado, diminui a ligação da nicotina aos recetores, diminuindo, consequentemente, a sensação de recompensa e satisfação associados ao tabaco. Apresenta-se como uma opção terapêutica com elevada eficácia e que demonstra uma boa tolerabilidade, com poucos efeitos secundários.[46,50,51] Nos MSRM estão incluídos o bupropiom, que inibe a recaptação neuronal de catecolaminas (noradrenalina e dopamina) e a nortriptilina, que inibe a recaptação de noradrenalina e serotonina, dois antidepressivos utilizados, por vezes, no processo de cessação tabágica, e a vareniciclina, que atua como um agonista parcial dos recetores α4β2 nicotínicos de acetilcolina. Todos eles atuam

reduzindo o desejo e prazer associados ao tabaco e os sintomas de abstinência decorrentes da cessação tabágica.[46,49,52,53]

Para além destas opções farmacológicas, por vezes, pode ainda ser necessário recorrer a terapêuticas coadjuvantes de modo a reduzir os sintomas associados à síndrome de abstinência (por exemplo, a ansiedade, irritabilidade e insónias).

Diariamente, são vários os utentes que se dirigem à farmácia e que frequentemente não têm conhecimento deste tipo de alternativas farmacológicas ou não se sentem confortáveis para falar sobre este tema e pedir auxílio no processo quando se dirigem ao balcão. Assim, através deste rastreio, que teve a duração de aproximadamente 30 minutos para cada participante, foi possível esclarecer algumas das dúvidas dos utentes interessados e apresentar-lhes as medidas farmacológicas existentes, bem como medidas comportamentais que podem ser adotadas para ajudar neste processo. De modo a auxiliar este dia, foram apresentadas algumas informações através de panfletos e realizado um questionário que se encontram no Anexo 2.

Num primeiro momento, os participantes do rastreio foram questionados quanto a problemas de saúde e medicação diária e, em seguida, há quantos anos fumavam. Posteriormente, foi realizado o Teste de Fagerström, de modo a avaliar o grau de dependência e o Teste de Richmond para avaliar o grau de motivação para deixar de fumar.[46] Em seguida, foi ainda utilizado um cooxímetro para determinar o nível de monóxido de carbono no ar expirado, uma vez que é uma substância que está presente no fumo do tabaco e, que quando se liga à hemoglobina, forma a carboxihemoglobina, o que impede a oxigenação normal dos tecidos e órgãos vitais. É de notar que esta medição foi apenas realizada em indivíduos que fumam cigarros convencionais, uma vez que em fumadores que utilizam produtos de tabaco aquecido os valores de monóxido de carbono expirado são semelhantes ou iguais aos valores de uma pessoa que não fuma, visto que neste tipo de produtos não há combustão e, consequentemente não há produção de monóxido de carbono, o que levaria à invalidez dos resultados.[46] Por fim, foi feito o alerta aos participantes das consequências de tabaco tanto para a sua saúde, como dos que os rodeiam, e foram esclarecidos os benefícios de deixar de fumar, apresentadas algumas mudanças comportamentais que podem auxiliar nesse período e as alternativas farmacológicas existentes (que antes de serem iniciadas devem ser precedidas por uma consulta médica de modo a ajustar a posologia à condição individual de cada utente).

Conclusão: Tendo em conta a elevada prevalência do tabagismo na população e dada a proximidade do farmacêutico comunitário com a comunidade, este apresenta um papel relevante no incentivo da cessação tabágica e esclarecimento das questões que possam surgir relativamente ao processo, de modo a promover a saúde da população. Assim, através desta atividade foi-me possível ampliar conhecimentos relativamente ao tabagismo e medidas farmacológicas e não

farmacológicas auxiliares da cessação tabágica, bem como contactar diretamente com os utentes, num ambiente onde os mesmos puderam esclarecer todas as suas dúvidas abertamente.

Atividade 2: Bombas de insulina e pâncreas artificiais - Avanços no tratamento da diabetes mellitus

Contextualização: A diabetes mellitus é uma das doenças crónicas mais comuns em todo o mundo.[54] A longo prazo, se não controlada, pode conduzir a disfunção e falência de vários tecidos e órgãos.[55] Ao longo dos anos, têm surgido novos fármacos e dispositivos médicos que visam não só melhorar o controlo glicémico nos indivíduos com diabetes, como também melhorar a sua qualidade de vida. Um destes avanços foi o desenvolvimento dos sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI), ou bombas de insulina, e os sistemas integrados, ou pâncreas artificiais, que atualmente se encontram disponíveis para dispensa em farmácia comunitária.[56] Assim, em conversa com a equipa da farmácia, foi considerado pertinente a realização de uma formação interna, de forma a esclarecer algumas dúvidas sobre o modo de funcionamento destes dispositivos e os benefícios da sua utilização, no controlo e tratamento da diabetes, encontrando-se a apresentação utilizada no Anexo 3.

Desenvolvimento: A diabetes mellitus é uma doença metabólica que se caracteriza por uma hiperglicemia crónica, na ausência de tratamento. Esta resulta de um conjunto de desordens metabólicas que dão origem a alterações na secreção de insulina, alterações na sua ação, ou ambos.[55,57] Pode ser classificada em 4 categorias principais: tipo 1, tipo 2, diabetes gestacional e outros tipos específicos. A diabetes tipo 1 resulta da destruição das células β pancreáticas produtoras de insulina, por um processo autoimune. Neste caso, a insulina é o único tratamento disponível, sendo essencial à sobrevivência. Por sua vez, a diabetes tipo 2, é caracterizada pela resistência do organismo à ação da insulina e está frequentemente associada à obesidade, principalmente abdominal, hipertensão arterial e dislipidemia. Nesta manifestação da diabetes, pode vir a ser necessário o tratamento com insulina, quando os restantes tratamentos, como a mudança do estilo de vida e os antidiabéticos orais, não são eficazes no controlo da glicemia.[55,58,59]

A administração de insulina é feita, na maioria dos casos, com canetas de insulina (descartáveis ou recarregáveis), através de uma injeção subcutânea, que pode ser no abdómen, braço, coxas e região glútea. É importante alternar o local de administração da insulina, dentro de uma mesma zona do corpo, de modo a evitar lipodistrofias que podem contribuir para uma absorção irregular da insulina, aumento das variações dos valores de glicemia e conduzir a episódios inexplicados de hipoglicemia. Existem vários tipo de insulinas (humanas e análogos) com picos e duração de ação distintos. As insulinas humanas foram obtidas a partir da tecnologia de DNA recombinante e entre

elas estão a insulina regular (ação rápida), cujo objetivo é mimetizar o pico de insulina pós-prandial, e a insulina isofânica (ação intermédia), cujo objetivo é mimetizar a secreção de insulina basal. Os análogos de insulina foram obtidos, posteriormente, a partir de modificações à estrutura da insulina humana, de modo a melhorar algumas das suas propriedades farmacocinéticas, surgindo assim os análogos de insulina de ação prolongada (glargina, detemir e degludec) e análogos de ação ultrarrápida (aspártica, lispro e glulisina).[60,61,62,63]

Posteriormente, surgiram os sistemas de PSCI e pâncreas artificiais. Os sistemas PSCI são dispositivos eletrónicos externos ao corpo, que permitem a administração de insulina. São compostos por um conjunto de infusão, um microcomputador e um reservatório de insulina (que apenas utiliza insulina de ação rápida ou análogos de ação ultrarrápida). Administra de forma contínua uma quantidade pré-definida de insulina (débito basal), mimetizando, assim, a secreção de insulina basal fisiológica e, permite administrar quantidades maiores de insulina para cobrir as refeições sendo, para esses casos, considerada a quantidade de hidratos de carbono presente na refeição de modo a reduzir o risco de hiperglicemias.[56,64,65] Já o pâncreas artificial constitui a forma de administração de insulina que melhor reproduz a secreção de insulina fisiológica do pâncreas e requer a utilização de 3 componentes: um sistema de PSCI, um sistema de monitorização contínua de glicose intersticial (CGM) e um algoritmo que recebe e processa a informação fornecida pelo sistema de CGM e fornece-a ao sistema de PSCI que ajusta, assim, automaticamente o débito de insulina. No entanto nestes sistemas continua a ser necessário indicar a quantidade de hidratos de carbono que vão ser ingeridos, de modo a evitar picos glicémicos após uma refeição.[66]

Estes dispositivos apresentam inúmeros benefícios na vida dos utentes com diabetes, como a administração mais cómoda da insulina, maior precisão nas doses administradas de insulina basal e prandial, menor variabilidade na absorção de insulina (utiliza apenas um tipo de insulina, sem formação de depósito subcutâneo significativo), programação personalizada da insulina basal ao longo de 24 horas, maior flexibilidade na rotina diária e melhoria do controlo da diabetes, com redução dos episódios de hipoglicemia.[64,66,67] Apesar destas vantagens, estes dispositivos podem apresentar alguns inconvenientes, nomeadamente, situações de cetoacidose diabética se ocorrer qualquer problema num dos componentes da bomba que leve à interrupção da entrada de insulina, sendo necessário possuir sempre canetas de insulina e conhecer os protocolos de segurança, ou então inflamação da pele, reação alérgica ou infeção no local onde se coloca a cânula, pelo que é importante ter cuidados de desinfeção, alternar o local de aplicação e respeitar as recomendações relativamente à troca do conjunto de infusão.[64,66]

A Portaria n.º 18/2025/1, de 21 de janeiro, criou o regime excecional de comparticipação de dispositivos de PSCI, sistemas de CGM integrados e respetivos consumíveis, assegurando o acesso gratuito aos beneficiários do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e a sua dispensa em farmácia de

oficina. Assim, o uso destes sistemas, aliada ao acompanhamento por profissionais de saúde, que orientem a sua correta utilização, garante um controlo eficaz e seguro da diabetes.[68]

Conclusão: A evolução das terapêuticas disponíveis, desde as canetas de insulina até aos sistemas de PSCI e pâncreas artificiais, representa um avanço crucial no controlo glicémico, autonomia dos utentes e melhoria da sua qualidade de vida. Com a comparticipação integral destes dispositivos e o início da sua dispensa em farmácia comunitária é crucial que os farmacêuticos, como profissionais de saúde, se mantenham informados, de modo a fornecerem informações corretas e garantirem uma utilização segura e eficaz destes dispositivos pelos utentes.

Atividade 3: Aconselhamento farmacêutico a gestantes e lactantes

Contextualização: O aconselhamento farmacêutico desempenha um papel crucial na promoção do uso seguro e racional dos medicamentos, contribuindo significativamente para a melhoria da saúde da população. No entanto, em determinadas situações, como a gravidez e a amamentação, este aconselhamento enfrenta desafios acrescidos, devido ao aumento dos potenciais riscos e contraindicações associados à utilização de certos medicamentos e produtos de saúde. Nestes casos, é necessária uma análise mais cuidadosa, de forma a garantir a segurança, tanto da mãe, como do bebé. Assim, durante o meu estágio, elaborei uma tabela (Anexo 4) com opções de aconselhamento, com o objetivo de auxiliar e facilitar o aconselhamento nestas situações.

Desenvolvimento: A tabela elaborada apresenta opções de aconselhamento para algumas das situações mais comuns observadas ao balcão de uma farmácia comunitária, com especial foco em utentes grávidas ou em fase de amamentação. Para a sua elaboração, foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados, bem como a consulta do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e rótulos dos produtos, com o objetivo de garantir que todas as opções apresentadas são seguras em gestantes e lactantes.

Na obstipação, a primeira linha de tratamento passa pelo uso de laxantes formadores de volume, como a fibra de *psyllium* (A), que é considerada segura em grávidas e lactantes. Esta aumenta o volume fecal, promovendo a motilidade e diminuindo o período de trânsito intestinal, no entanto, o seu efeito é lento, não devendo ser aconselhado em situações agudas.[69,70] Em certas situações pode, ser necessária a utilização de laxantes de contacto e osmóticos. Entre os exemplos de laxantes de contacto estão os supositórios de glicerina (B) e os microenemas à base de glicerina (C) ou que contêm citrato de sódio e laurilsulfoacetato de sódio (D), os quais não demonstraram toxicidade relevante nestes grupos mais vulneráveis.[69,70,71] Outras opções seguras incluem os

laxantes osmóticos à base de lactulose (E, F) e os contendo macrogol (G, H), devido ao facto da sua presença a nível sistémico ser praticamente nula.[69,70,71,72]

Em casos de azia ou má digestão, pode ser utilizado um dispositivo médico (I) contendo Poliprotect®, um complexo vegetal e mineral que forma uma película protetora, que atua como neutralizante local da acidez e possui ação antioxidante, sendo considerada segura na gravidez e amamentação. Além disso, também podem ser indicados antiácidos à base de alginato de sódio, bicarbonato de sódio e carbonato de cálcio (J,K) ou então antiácidos contendo carbonato de cálcio e carbonato de magnésio (L). Estudos mostram que essas substâncias não apresentam riscos de malformações ou toxicidade fetal/neonatal, nem efeitos adversos em lactantes.[71,73,74]

Em situações de náuseas e vómitos pode ser usado um fármaco (M) que é constituído por succinato de doxilamina, um anti-histamínico, e cloridrato de diciclomina, um anticolinérgico, que atuam por inibição do centro bulbar do vómito. Por outro lado, cloridrato de piridoxina, ou vitamina B6, está presente na sua composição para compensar deficiências, que possam ocorrer, desta vitamina, durante a gravidez. É considerado seguro e está aprovado no primeiro e segundo trimestre da gravidez, no entanto o seu uso não é recomendado durante a amamentação.[71,75] Pode também ser usado um suplemento com extrato seco de gengibre (*Zingiber officinale*) (N), que em diversos estudos demonstrou ser benéfico e seguro, incluindo na gravidez e amamentação.[76]

No caso de sintomas de insuficiência venosa crónica, como pernas cansadas e pesadas e varizes, pode ser usado um gel contendo polisulfato sódico de pentosano (O), que possui ação trombolítica, melhorando a circulação capilar e reduzindo a permeabilidade vascular na área inflamada. É considerado seguro devido ao facto da absorção a nível sistémico e passagem pela placenta serem praticamente nulas.[71] Para situações hemorroidárias, pode ser utilizado o creme retal contendo cloridrato de lidocaína mono-hidratado, um anestésico local, e tribenosido, que possui propriedades anti-inflamatórias, reduz a permeabilidade capilar e melhora o tónus vascular (P). A sua utilização é apenas aconselhada a partir do primeiro trimestre da gravidez.[71]

Para alívio de sintomas nasais e oculares associados a rinite alérgica e sintomas de urticária pode ser utilizada a cetirizina (Q,R,S), um anti-histamínico de segunda geração, antagonista seletivo dos recetores H1 da histamina, que apresenta mínimos efeitos sedativos. Estudos não indicam potencial de toxicidade embrionária ou materna superior às taxas basais, no entanto, o seu uso na amamentação é desaconselhado, dado que foi demonstrado que esta substância é excretada no leite materno. Em casos de alergias cutâneas podem ainda ser recomendados produtos de aplicação tópica contendo calamina, que possui uma ação apaziguante (T).[71,77]

Em caso de cefaleias, febre de duração inferior a 3 dias, dores de dentes, dores musculares ou articulares, ou sintomas associados a estados gripais e constipações, pode ser usado o paracetamol 500 mg (T,U). Na gravidez, este não demonstrou estar associado a malformações ou toxicidade, no

entanto deve ser usado durante o menor período possível. Na amamentação, este é excretado no leite materno, mas em quantidades consideradas clinicamente insignificantes, não sendo necessária a interrupção do aleitamento.[71,78] Em casos de congestão nasal, devem ser utilizadas soluções salinas de irrigação nasal (V) ou aerossolizadas (W) que descongestionam, limpam e hidratam o nariz, e que são consideradas seguras na gravidez e amamentação.[71,79]

Conclusão: Para um aconselhamento correto e promoção da correta e segura utilização dos medicamentos, o farmacêutico deve estar informado. Esta tabela constitui, assim, recurso útil, que permite melhorar a capacidade de resposta nestes casos, garantindo um aconselhamento mais seguro e eficaz ao balcão.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

TEMA 1 – O uso de metilfenidato na perturbação de hiperatividade e défice de atenção

1.1. Contextualização e relevância do tema em farmácia comunitária

A perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) constitui uma perturbação do neurodesenvolvimento que se manifesta habitualmente na infância e cuja sintomatologia tende a persistir na idade adulta. No entanto, apesar de predominantemente diagnosticada em idade pediátrica, a PHDA pode, em determinadas situações, ser apenas identificada na idade adulta.[80]

Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento do número de diagnósticos de PHDA, e por conseguinte, da prescrição e dispensa de fármacos utilizados no controlo sintomático desta perturbação, tanto em crianças e adolescentes, como em adultos. Esta situação despertou o meu interesse para o desenvolvimento deste tema, tendo em vista uma maior compreensão sobre esta patologia e sobre as abordagens terapêuticas atualmente disponíveis. No que diz respeito às alternativas farmacológicas, dei especial enfoque ao metilfenidato, por se tratar de um dos fármacos com os quais tive maior contacto durante o meu estágio.

1.2. Apresentação geral da PHDA

A PHDA representa uma das perturbações do neurodesenvolvimento mais comuns, apresentado uma prevalência de aproximadamente 5% a 7% em crianças e adolescentes, com um maior número de casos reportados no sexo masculino. Nos adultos, esta prevalência é estimada em cerca de 2,5%.[81,82] A sua etiologia, embora ainda não esteja completamente esclarecida, é considerada multifatorial, existindo evidências que comprovam a contribuição de fatores genéticos e ambientais para o desenvolvimento de alterações estruturais, funcionais e químicas a nível

cerebral. No que diz respeito à componente genética, diversos estudos indicam uma forte contribuição desta para o desenvolvimento da doença, com uma hereditariedade que varia entre os 60 e 80%. Por outro lado, fatores ambientais, como a exposição pré-natal ao tabaco, álcool ou drogas, o nascimento prematuro, baixo peso à nascença, complicações durante o parto, bem como ambientes familiares instáveis, situações de elevado stress em idade precoce e deficiências nutricionais, demonstraram também estar relacionados com o aumento do risco de desenvolvimento desta perturbação.[83]

Esta perturbação carateriza-se pela presença de padrões persistentes de desatenção, hiperatividade e impulsividade, que interferem significativamente no quotidiano dos indivíduos, nomeadamente no desempenho escolar, atividades de lazer, no contexto laboral ou em interações em ambiente social, podendo ainda ter impacto na sua saúde mental.

As manifestações da PHDA podem variar ao longo do tempo e em função do contexto de vida do indivíduo. Na infância, os sintomas de hiperatividade e impulsividade tendem a ser mais visíveis, com comportamentos como dificuldade em permanecer sentado e falar excessivamente. Nos adultos, a hiperatividade tende a assumir formas mais subtis, enquanto a desatenção se manifesta de forma mais evidente, através de problemas de organização, procrastinação e esquecimentos frequentes. Para além disso, na idade adulta, é comum a existência de comorbilidades, como ansiedade, depressão ou perturbações do sono, que podem dificultar o reconhecimento e diagnóstico da PHDA.[80,81,85]

O diagnóstico da PHDA implica uma avaliação clínica rigorosa com base na análise dos sintomas, observação de comportamentos e recolha de informação proveniente de múltiplos contextos, como a escola, o trabalho e o ambiente familiar. Este processo é orientado por sistemas de classificação internacionais validados, nomeadamente o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5.ª edição* (DSM-5), que define critérios padronizados fundamentais para a identificação e diagnóstico da perturbação em contexto clínico.[83,85,87] O DSM-5 divide os sintomas em duas dimensões principais: desatenção e hiperatividade/impulsividade. Com base nos sintomas predominantemente observados, são definidas três apresentações clínicas da PHDA: a predominantemente desatenta, a predominantemente hiperativa/impulsiva e a apresentação combinada, na qual coexistem de forma significativa sintomas de ambas as dimensões. Para que o diagnóstico seja estabelecido, é necessária a presença de, pelo menos, seis sintomas (em crianças e adolescentes até aos 16 anos) ou cinco sintomas (em adolescentes com 17 ou mais anos e adultos) de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade, durante um período mínimo de seis meses. Os sintomas devem ter-se manifestado antes dos 12 anos de idade, ocorrer em pelo menos dois contextos distintos (como casa, escola ou local de trabalho) e causar um impacto clinicamente relevante.[83,85,86]

1.3. Fisiopatologia da PHDA

A PHDA envolve um conjunto de alterações complexas na estrutura, funcionamento e comunicação entre diferentes regiões cerebrais, que conduzem aos sinais e sintomas característicos desta perturbação.[88,89]

1.3.1. Alterações estruturais: Estudos de neuroimagem demonstraram reduções significativas no volume cerebral total, particularmente no córtex pré-frontal, nos núcleos da base (nomeadamente no núcleo caudado), no cerebelo e no corpo caloso, os quais desempenham um papel fundamental em funções como a coordenação motora e o controlo cognitivo. Verificou-se também um atraso na maturação da espessura cortical e uma redução da área de superfície, particularmente nas regiões do córtex pré-frontal e do córtex cingulado. Estas diferenças são mais evidentes durante a infância e tendem a atenuar-se na adolescência, embora possam persistir em alguns casos.[83,84,88,89]

1.3.2. Alterações nos circuitos neuronais: Observaram-se também alterações nos principais circuitos entre o córtex e as estruturas subcorticais, em especial no circuito cortico-estriado-talâmico-cortical. Este circuito é fundamental para a regulação da atenção, da atividade motora e do controlo da impulsividade, verificando-se uma redução da sua atividade em indivíduos com esta perturbação. Paralelamente, foram descritas alterações na rede de recompensa, com diminuição da conectividade entre o núcleo accumbens e o córtex pré-frontal, associadas a maior impulsividade e procura imediata de recompensa.[83,84,88,89]

1.3.3. Alterações na transmissão monoaminérgica: Estudos demonstram também alterações na transmissão sináptica monoaminérgica, nomeadamente da dopamina, noradrenalina e serotonina, que constituem neurotransmissores cruciais para a regulação da atenção, da motivação, do controlo comportamental e emocional. Na PHDA, observa-se uma diminuição da expressão dos recetores dopaminérgicos, em particular dos subtipos D1 e D2, bem como o aumento da densidade e atividade dos transportadores de dopamina (DAT), especialmente no corpo estriado, que conduz a uma recaptação rápida e excessiva, reduzindo a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica e comprometendo a neurotransmissão dopaminérgica. No que diz respeito à noradrenalina, verificam-se alterações na sua recaptação, bem como na expressão e sensibilidade dos recetores α2-adrenérgicos, resultando em disfunções na neurotransmissão noradrenérgica. Paralelamente, disfunções no sistema serotoninérgico, incluindo alterações no transportador de serotonina (SERT) e em recetores como 5-HT1B e 5-HT2A, têm sido associadas a dificuldades no controlo da impulsividade e na regulação emocional.[83,88,89,90]

1.4. Abordagens terapêuticas

As abordagens terapêuticas da PHDA abrangem estratégias farmacológicas e não farmacológicas, que visam reduzir a intensidade dos sintomas, reduzir o risco de comorbilidades e promover a autonomia e qualidade de vida.[91]

No que diz respeito às abordagens não farmacológicas, estas correspondem a intervenções comportamentais. Nas intervenções comportamentais estão incluídos os programas de psicoeducação e a terapia cognitivo-comportamental. Os programas de psicoeducação têm como objetivo informar, apoiar e capacitar os pais e cuidadores, de modo a que possuam a capacidade de lidar corretamente com os comportamentos associados à perturbação e promovam uma relação mais positiva entre a pessoa que possui a perturbação e o ambiente envolvente. A terapia cognitivo-comportamental, é uma terapia comportamental, que se foca na modificação de padrões de pensamento disfuncionais, na promoção de mudanças comportamentais, no desenvolvimento de estratégias de compensação e na prevenção de recaídas.[91]

Relativamente às abordagens farmacológicas, estas dividem-se na utilização de fármacos estimulantes, que constituem a primeira linha de tratamento, ou de fármacos não estimulantes.[91]

Nos fármacos estimulantes estão incluídos o metilfenidato e as anfetaminas, nomeadamente o dimesilato de lisdexanfetamina. Estas substâncias são classificadas como psicotrópicos, atuando ao nível do sistema nervoso central. O metilfenidato exerce a sua ação através da inibição dos transportadores de dopamina e noradrenalina e através da promoção da redistribuição do transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2). O dimesilato de lisdexanfetamina, é um pró-fármaco, que é convertido por hidrólise enzimática, no seu metabolito ativo, a dextroanfetamina. Esta atua por inibição do transportador de dopamina e noradrenalina, aumento da libertação vesicular de monoaminas para a fenda sináptica e por inibição da atividade da monoaminaoxidase.[82,91]

Entre os fármacos não estimulantes utilizados, incluem-se a atomoxetina, um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina, bem como a guanfacina e a clonidina, dois agonistas dos recetores α2 adrenérgicos. Tendo em consideração o seu mecanismo de ação, todos os fármacos referidos favorecem a neurotransmissão noradrenérgica. Contudo, devido ao número reduzido de transportadores de dopamina no córtex pré-frontal, os transportadores de noradrenalina são igualmente responsáveis pela regulação da recaptação de dopamina nesta região. Deste modo, a ação da atomoxetina resulta num aumento não só de noradrenalina, mas também de dopamina a nível sináptico no córtex pré-frontal.[82,91]

A escolha da abordagem terapêutica deve ser orientada pelas necessidades individuais do paciente, tendo em consideração a sua idade, gravidade dos sintomas e o impacto funcional dos mesmos. A terapêutica farmacológica só deve ser considerada, quando são cumpridos os critérios

de diagnóstico da PHDA, devendo, nesse momento, ser ponderadas a eficácia e segurança dos fármacos disponíveis, os potenciais efeitos adversos dos mesmos e proceder-se a uma avaliação do historial clínico e familiar do indivíduo, de forma a garantir uma intervenção adequada.

De acordo com orientações internacionais, como as da *American Academy of Pediatrics* (AAP) ou da *Centres for Disease Control* (CDC), em crianças entre os 4 e os 6 anos, o tratamento deve basear-se primeiramente na terapia comportamental e formação parental em gestão do comportamento. As abordagens farmacológicas, nomeadamente o uso de estimulantes, como o metilfenidato, podem ser consideradas, em manifestações moderadas a severas de PHDA, se não houver uma resposta positiva às intervenções comportamentais utilizadas e se os sintomas persistirem pelo menos 9 meses, dentro e fora do contexto familiar. Esse uso decorre em regime *off-label* e devem ser considerados os riscos em comparação com os benefícios antes da prescrição, nomeadamente a perda de peso e outras reações adversas que possam comprometer o desenvolvimento.[92,93,94,95]

Em crianças e adolescentes entre os 6 e os 18 anos são recomendadas intervenções comportamentais, juntamente com o uso de fármacos estimulantes, sendo dada preferência ao metilfenidato, como primeira opção terapêutica, seguida do dimesilato de lisdexanfetamina, quando a resposta à utilização de metilfenidato não é a desejada ou este conduz a efeitos adversos que requerem a sua interrupção.[85,93] Embora apresentem evidências ligeiramente inferiores quanto à sua utilização nesta perturbação, em determinadas situações pode ser considerado o uso de fármacos não estimulantes, no entanto estes demonstram menor eficácia na redução dos sintomas da PHDA.[92,93,94,95]

Em adultos, os fármacos estimulantes são recomendados como tratamento inicial. Os fármacos não estimulantes, nomeadamente a atomoxetina, constituem uma alternativa em situações intolerância aos estimulantes ou risco de abuso. No entanto, esta pode conduzir a efeitos secundários noradrenérgicos, que deverão ser considerados, e é também menos eficaz no controlo dos sintomas da PHDA. As estratégias não farmacológicas desempenham também um papel fundamental na gestão da PHDA em adultos, devendo ser utilizadas juntamente com a opção farmacológica adequada.[80,85,94]

Em Portugal, apenas o metilfenidato, dimesilato de lisdexanfetamina e atomoxetina, estão aprovados para utilização na PHDA. A guanfacina está igualmente autorizada para esta condição clínica, a nível europeu, no entanto não é comercializada em Portugal. Por outro lado, a clonidina, corresponde a um anti-hipertensor, usado, por vezes, na PHDA, mas em regime *off-label*.[71,96]

1.5. O metilfenidato

1.5.1. Propriedades estruturais e farmacocinéticas do metilfenidato

O metilfenidato ($C_{14}H_{19}NO_2$), é um estimulante do sistema nervoso central, pertencente à classe dos derivados da piperidina. A sua molécula apresenta dois centros estereogénicos, existindo, assim, quatro possíveis estereoisómeros desta molécula, que se dividem em dois pares de enantiómeros, os *treo* e os *eritro*.[97,98] As formulações iniciais continham uma mistura racémica dos isómeros *eritro e treo*, no entanto, devido aos efeitos adversos observados, os isómeros *eritro* foram posteriormente removidos destas formulações. Paralelamente, entre o par de enantiómeros *treo*, o *d-treo*-metilfenidato constitui o isómero farmacologicamente mais ativo, devido à extensa metabolização a nível hepático do isómero *l-treo*-metilfenidato. Contudo, as formulações disponíveis atualmente em Portugal são constituídas por uma mistura racémica dos isómeros *d-treo*-metilfenidato e *l-treo*-metilfenidato, cujas estruturas químicas podem ser observadas nas figuras 1 e 2, respetivamente.[97,98]

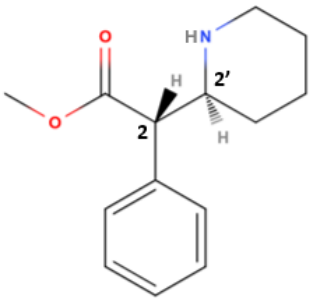


Figura 1. *Estrutura química do l-treo-metilfenidato Criadas em molview.org*

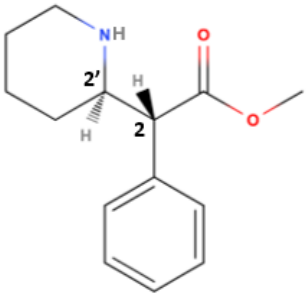


Figura 2. *Estrutura química do d-treo-metilfenidato*

Após administração oral, o metilfenidato é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal. Contudo, a sua biodisponibilidade é bastante variável (11–52%) devido ao extenso metabolismo de primeira passagem hepática. A concentração plasmática máxima ($C_{máx}$) e o tempo necessário para a atingir ($T_{máx}$) variam consoante a formulação utilizada, sendo que a ingestão concomitante de alimentos pode atrasar ligeiramente a $T_{máx}$, sem, contudo, afetar de forma significativa a quantidade total de fármaco absorvida.[98,102]

Uma vez absorvido, distribui-se amplamente pelos tecidos, apresentando um volume de distribuição de cerca de 2,65 L/kg para o *d-treo*-metilfenidato e 1,80 L/kg para o *l-treo*-metilfenidato. A ligação às proteínas plasmáticas é relativamente baixa (10–33%), o que favorece a disponibilidade do fármaco nos tecidos e permite que uma fração livre deste atravesse a barreira hematoencefálica, de modo a exercer a sua ação a nível cerebral, o que é fundamental para a sua eficácia terapêutica.[98,102]

O metilfenidato é predominantemente metabolizado a nível hepático, por ação da carboxilesterase CES1A1. A CES1A1 promove a hidrólise do éster presente na molécula de metilfenidato, dando origem ao metabolito inativo ácido 2-fenil-2-piperidilacético (ou ácido ritalínico). Este mecanismo é enantiosseletivo, sendo favorecido o metabolismo do *l-treo*-metilfenidato, o que resulta numa maior disponibilidade plasmática do *d-treo*-metilfenidato, isómero responsável por grande parte do efeito farmacológico. Outros processos metabólicos minoritários, como a hidroxilação aromática e oxidação microssomal, originam respetivamente os metabolitos *p*-hidroxi-metilfenidato e 6-oxo-metilfenidato, ambos inativos. Estes sofrem posterior hidrólise do éster presente na molécula, originando o ácido *p*-hidroxi-ritalínico e ácido 6-oxo-ritalínico, sendo o ácido *p*-hidroxi-ritalínico seguidamente conjugado com o ácido glucorónico.[98,102,103] A eliminação deste fármaco ocorre principalmente na urina, sob a forma de ácido ritalínico (aproximadamente 60-80%). Apenas cerca de 1 a 3% da dose administrada é eliminada nas fezes e menos de 1% é eliminado na urina sem sofrer qualquer metabolização.[98,102]

Atualmente, existem em Portugal diversos formulações de metilfenidato, que apresentam características farmacocinéticas distintas, influenciando consequentemente a sua duração de ação e o controlo sintomático. Nestas formulações estão incluídas as formulações de libertação imediata e as de libertação prolongada.

As formulações de libertação imediata apresentam absorção rápida, atingindo a $C_{máx}$ cerca de 1 a 2 horas após a administração oral, e uma duração de ação relativamente curta (cerca de 3 a 4 horas), o que implica a necessidade de várias tomas diárias para manutenção do efeito terapêutico. Este tipo de formulações, embora permitam uma maior flexibilidade no regime posológico, estão associadas a variações mais acentuadas nas concentrações plasmáticas do fármaco, o que pode conduzir ao reaparecimento dos sintomas aquando da diminuição da sua concentração.[71,105]

Por outro lado, as formulações de libertação prolongada, possuem um componente de libertação imediata e um componente de libertação modificada, o que permite uma libertação do fármaco em duas fases distintas, prolongando a duração da ação de 8 a 12 horas e, consequentemente, diminuindo a necessidade de múltiplas doses diárias. Contudo, entre as formulações de libertação prolongada existem diferenças. Algumas utilizam o sistema oral de libertação osmótica, que proporciona uma libertação rápida do fármaco contido na camada externa, cerca de 1 a 2 horas após a toma, seguido de uma libertação gradual do fármaco contido na camada interna do medicamento, que conduz ao segundo pico plasmático entre as 6 e as 8 horas após administração. Estes possuem assim uma ação que pode durar até 12 horas. Outras formulações apresentam um perfil bimodal de concentração-tempo, em que uma parte do fármaco é libertada logo após a administração e outra parte libertada após um período de 4 horas, o que garante uma duração de ação de cerca de 8 horas.[71,104,105]

1.5.2. Mecanismo de ação

A ação do metilfenidato centra-se predominantemente na modulação da neurotransmissão, principalmente noradrenérgica e dopaminérgica, em determinadas regiões cerebrais, como o córtex pré-frontal e o corpo estriado, que são fundamentais para o controlo cognitivo, motor e regulação emocional, e que correspondem a regiões onde se verificam alterações estruturais e funcionais na PHDA.[102,106]

Este fármaco atua como inibidor dos transportadores de dopamina (DAT) e de noradrenalina (NET) localizados na membrana pré-sináptica do terminal axónico. A inibição destes transportadores impede a rápida recaptação de noradrenalina e dopamina da fenda sináptica, resultando no aumento da sua concentração extracelular e na extensão da sua ação nos recetores pós-sinápticos, nomeadamente nos recetores D1 e D2 e nos recetores α2-adrenérgicos.[102,103,106]

Adicionalmente, estudos in vivo demonstraram que o metilfenidato pode promover uma redistribuição funcional do transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2), uma proteína responsável pelo transporte de monoaminas do citoplasma para vesículas sinápticas. A redistribuição do VMAT2 favorece, deste modo, a disponibilidade vesicular de monoaminas, tais como a dopamina, a noradrenalina e a serotonina, para a sua subsequente libertação.[102,103,106]

1.5.3. Eficácia terapêutica, segurança e efeitos adversos

O metilfenidato tem-se demonstrado eficaz na redução dos sinais e sintomas característicos desta condição clínica, tanto em crianças e adolescentes, como em adultos. O controlo destes sintomas traduz-se numa melhoria do desempenho académico e laboral, assim como das relações sociais e familiares, contribuindo, globalmente, para uma melhoria da qualidade de vida dos indivíduos. Adicionalmente, quando comparado com outros fármacos como as anfetaminas, este apresenta um menor número de interações farmacológicas, dado ser metabolizado predominantemente pela CES1A1 e não pelas enzimas do complexo citocromo P450, responsável pelo metabolismo de diversos fármacos.[107]

No entanto, apesar de eficaz no controlo dos sinais e sintomas característicos da PHDA, a sua utilização pode estar associada a um conjunto de efeitos adversos, que variam quanto à sua frequência e gravidade. Os efeitos adversos mais comuns tendem a ser ligeiros e transitórios, e surgem sobretudo no início do tratamento ou após alterações na dose. Entre eles destacam-se a perda de apetite (associada frequentemente à diminuição do peso), insónias, cefaleias, irritabilidade, desconforto gastrointestinal e alterações cardiovasculares ligeiras, como palpitações ou aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Em idade pediátrica, sobretudo em situações de tratamento prolongado, foram também descritos atrasos no crescimento (peso, altura e densidade óssea). Assim, devem ser monitorizadas continuamente as curvas de crescimento e se

não se encontrarem num percentil saudável, a medicação deve ser reajustada ou descontinuada.[88,92,102]

Para além destes, existem outros que, apesar de menos comuns, são clinicamente relevantes, nomeadamente os tiques motores e alterações psiquiátricas, sobretudo em pessoas que apresentam antecedentes de perturbações mentais, bem como perturbações da visão, reações cutâneas e priapismo. Apesar de não existirem evidências claras que demonstrem que as alterações cardiovasculares induzidas pelo metilfenidato aumentem de forma significativa o risco de eventos cardíacos graves, foram descritos alguns casos de acidente vascular cerebral e enfarte agudo do miocárdio, sobretudo em adultos com fatores de risco cardiovascular pré-existentes.[71,92,102]

Embora alguns dos efeitos adversos decorrentes do uso do metilfenidato possam ser revertidos com ajustes da dose, alteração do horário da toma (evitando a toma ao final da tarde ou durante a noite) ou, em determinados casos, com a suspensão do tratamento, outros, especialmente os efeitos adversos menos comuns e de maior gravidade, exigem uma vigilância clínica próxima e, quando necessário, intervenção de emergência.[71,92,102] Assim, durante o tratamento com metilfenidato deve existir um acompanhamento mensal numa fase inicial e, aquando da estabilização da dose, a cada 3 ou 6 meses. Em situações de tratamento a longo prazo, a monitorização deve ser contínua e é recomendada a suspensão da medicação, pelo menos uma vez ao ano, de modo a ser realizada uma reavaliação do rico-benefício da terapêutica para o doente.

1.5.3.1. <u>Potencial de abuso e dependência</u>

O metilfenidato, quando administrado em doses terapêuticas e pelas vias recomendadas, desencadeia um aumento relativamente controlado dos níveis de noradrenalina e dopamina, predominantemente em regiões corticais e estriatais responsáveis pela manutenção da atenção, pelo controlo executivo e pelo controlo comportamental. Esse aumento de dopamina, não é, contudo, suficiente para ativar de forma significativa as regiões cerebrais associadas ao sistema de recompensa, em particular o núcleo accumbens, o que contribui para um menor risco de abuso e de desenvolvimento de dependência, embora este não seja nulo.[97,98,102]

No entanto, quando utilizado sem indicação ou orientação médica, em doses superiores às recomendadas, por períodos superiores aos indicados ou administrado por vias alternativas, como inalação ou via intravenosa, este risco acresce, visto que pode desencadear um aumento rápido e acentuado dos níveis de dopamina no núcleo accumbens, potenciando sensações de euforia e, em certos casos, incentivando a repetição do consumo.[97,98,102]

Em comparação com outros fármacos, como as benzodiazepinas e os opióides, o uso abusivo de metilfenidato é significativamente menor. Contudo, a procura crescente de metilfenidato, particularmente entre adolescentes e jovens adultos, com o propósito de aumentar a sua

produtividade e desempenho académico ou profissional, em resposta às pressões e exigências sociais, constitui um motivo de preocupação acrescida no que diz respeito a possíveis situações de abuso e dependência. A utilização deste tipo de substâncias na comunidade académica foi evidenciada num estudo realizado em Portugal, que contou com a participação de 1156 estudantes de medicina e que determinou que cerca de 5% dos estudante pré-graduados e 14% dos participantes em preparação para a Prova Nacional de Seriação, utilizavam fármacos estimulantes, como o metilfenidato e o modafinil, para aumento da concentração e atenção.[108]

Contudo, embora existam evidências que comprovam que o uso do metilfenidato conduz a uma melhoria da concentração e atenção em indivíduos diagnosticados com PHDA, não existem evidências suficientes que comprovem o seu uso em indivíduos sem a perturbação. Estudos experimentais realizados com o objetivo de avaliar este benefício a nível académico, demonstraram que apesar de os indivíduos que utilizaram metilfenidato relatarem sentir-se mais atentos e concentrados em comparação com o placebo, este facto não se traduziu num melhor desempenho académico, quando comparados os dois grupos. Além disso, o uso de metilfenidato em indivíduos sem diagnóstico de PHDA pode estar associado a efeitos adversos como irritabilidade, alterações do humor, cefaleias e insónias. O uso de doses elevadas, de forma regular ou sem supervisão médica, pode aumentar o risco de desenvolvimento de dependência.[108,109]

Assim, torna-se crucial a monitorização contínua para avaliação da adesão à terapêutica, identificação precoce de efeitos adversos e deteção de possíveis sinais de uso indevido, abusivo ou dependência. Em indivíduos com historial de abuso de substâncias ou perturbações psiquiátricas concomitantes deve ser privilegiada a utilização de formulações de libertação prolongada ou fármacos não estimulantes dado estarem associados a um menor potencial de abuso.

1.6. Enquadramento legal da dispensa de psicotrópicos em farmácia comunitária

Em Portugal, dado o seu potencial de abuso e dependência estas substâncias são sujeitas a uma dispensa rigorosamente controlada em farmácia comunitária, sendo necessária a apresentação de uma receita médica especial, bem como o registo, por parte do farmacêutico, dos dados do utente (nome, morada e código postal) e do adquirente (nome, morada, data de nascimento e data e número do documento de identificação). Posteriormente é emitido um recibo, onde se encontram os dados recolhidos do utente e adquirente, bem como outras informações adicionais, como o nome da farmácia, número da prescrição, nome do medicamento dispensado e a data da dispensa. Estes recibos são arquivados na farmácia durante pelo menos três anos e deve ser enviado mensalmente ao INFARMED o registo de saídas de psicotrópicos, e anualmente o registo de entradas e saídas.[100,101]

1.7. Conclusão

A PHDA constitui uma das perturbações do neurodesenvolvimento mais comuns em todo o mundo, cuja etiologia e fisiopatologia permanecem ainda parcialmente incompreendidas. Atualmente, tem-se registado um aumento significativo no número de diagnósticos de PHDA e, consequentemente, na prescrição e dispensa de fármacos estimulantes, como o metilfenidato, que se têm demonstrado eficazes na redução dos sintomas associados a esta perturbação, constituindo a primeira linha terapêutica na PHDA. Apesar disto, torna-se ainda essencial a investigação contínua para compreensão dos mecanismos neurobiológicos envolvidos no desenvolvimento desta perturbação, possibilitando o desenvolvimento de opções terapêuticas inovadoras, mais seletivas e com menor risco de efeitos adversos. Neste sentido, o farmacêutico comunitário desempenha um papel determinante na otimização da terapêutica e na melhoria da qualidade de vida dos indivíduos com PHDA devido à sua proximidade com a comunidade. Devido à sua posição privilegiada no contacto próximo e regular com o utente, o farmacêutico tem a possibilidade de avaliar a evolução do tratamento e identificar situações de uso indevido, intencional ou não, e reações adversas, intervindo na sua comunicação para proteção da saúde do utente.

TEMA 2 – Abordagens terapêuticas na adenomiose

2.1. Contextualização e relevância do tema em farmácia comunitária

No decorrer do meu estágio em farmácia comunitária tive a oportunidade de assistir a um atendimento, no qual uma utente mencionou que o dispositivo de libertação intrauterino de levonorgestrel que constava na sua prescrição, se destinava a auxiliar no controlo sintomático de uma patologia uterina com a qual tinha sido diagnosticada recentemente, a adenomiose. Relatou ainda as suas preocupações relativamente à utilização do mesmo, bem como as implicações desta patologia no seu dia a dia. Assim, este atendimento despertou o meu interesse para uma pesquisa mais aprofundada sobre a adenomiose, de modo a compreender não só os mecanismos que conduzem ao desenvolvimento e sintomatologia associada, como também as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis.

2.2. Apresentação geral da adenomiose

A adenomiose é uma patologia uterina benigna crónica e dependente de estrogénios, que surge predominantemente em mulheres em idade reprodutiva e que se caracteriza pela presença de glândulas e estroma endometriais no seio do miométrio, que conduzem a alterações hiperplásicas e hipertróficas das células do miométrio circundante.[110,111,112]

Entre alguns dos fatores risco descritos destacam-se a idade superior a 35 anos, a multiparidade, obesidade, história familiar de doenças ginecológicas benignas (como miomas ou endometriose) e procedimentos uterinos prévios, como curetagens, cesarianas ou interrupções da gravidez, dada a possibilidade de danificarem a barreira entre endométrio e miométrio. A menarca precoce e a menopausa tardia constituem igualmente fatores de risco, dado que prolongam o período de exposição endógena aos estrogénios ao longo da vida reprodutiva.[113]

Apesar de se tratar de uma condição relativamente comum, a determinação da prevalência exata da adenomiose permanece um desafio, sobretudo devido à ausência de critérios de diagnóstico uniformizados, variando este valor consoante o método de diagnóstico utilizado e a população estudada. Estudos histopatológicos baseados em peças de histerectomia reportam prevalências de cerca de 45%, valores que refletem o facto de ser uma população selecionada, submetida a cirurgia pela presença de manifestações clínicas significativas. Por sua vez, estudos que recorrem a técnicas de imagem, nomeadamente ecografia transvaginal e ressonância magnética, estimam a prevalência entre 12% e 20%, sendo este intervalo considerado mais representativo da população geral.[115,116]

Contudo, apesar destes valores, estima-se que uma proporção considerável de casos permaneça subdiagnosticada. Tal deve-se à presença de sintomas semelhantes aos de outras patologias ginecológicas, como miomas e endometriose, o que dificulta o diagnóstico. Também a existência de casos assintomáticos contribui para este atraso no diagnóstico, estimando-se que cerca de um terço das mulheres com adenomiose não apresentem sintomas. Este atraso no diagnóstico conduz consequentemente a um atraso significativo na receção do tratamento adequado, o que pode contribuir para a progressão da doença e comprometer a qualidade de vida das pacientes.[112,117]

Nos casos sintomáticos, entre as manifestações mais comuns, destaca-se a menorragia, frequentemente responsável por anemias ferropénicas devido a perdas menstruais abundantes e prolongadas. Também a dismenorreia é uma manifestação comum, geralmente intensa e progressiva, que resulta da hiperatividade contrátil do miométrio contendo tecido endometrial ectópico. Outros sintomas incluem dor pélvica crónica, desconforto lombar, dispareunia e, em alguns casos, sintomas urinários ou intestinais. Para além destes sintomas, que podem condicionar significativamente a qualidade de vida pessoal e profissional de muitas mulheres devido às dores debilitantes, a adenomiose pode ainda afetar a fertilidade, por mecanismos que incluem inflamação crónica, alterações da contratilidade uterina e diminuição da recetividade endometrial, dificultando a implantação do embrião.[112,117]

2.3. Classificação da adenomiose

No que respeita à sua classificação, esta patologia pode ser classificada segundo diferentes critérios, tais como a extensão e profundidade da invasão do miométrio. No que respeita à extensão distinguem-se duas formas principais: a adenomiose difusa e a adenomiose focal. A forma difusa caracteriza-se pela presença disseminada de tecido endometrial ectópico no miométrio, geralmente associada a aumento global do volume uterino. Por outro lado, a forma focal corresponde à presença localizada de tecido endometrial ectópico no miométrio, podendo apresentar-se como uma área de espessamento miometrial mal delimitada ou, quando assume configuração nodular bem circunscrita, ser designada de adenomioma. Quanto à profundidade da invasão, esta pode ser superficial, se restrita à zona subendometrial, ou profunda, quando envolve mais de metade da espessura miometrial, atingindo o miométrio médio ou externo. Esta classificação é clinicamente importante, dado que a extensão e profundidade da invasão podem condicionar a gravidade dos sintomas e a resposta à terapêutica.[112,114]

2.4. Teorias etiológicas e mecanismos patológicos

A causa exata da adenomiose permanece ainda incompreendida. No entanto diversas teorias têm sido propostas para explicar tanto a sua origem, como os processos que conduzem ao seu desenvolvimento.

A teoria mais defendida atualmente centra-se na invaginação do endométrio basal através da interface endométrio-miométrio, como demonstrado na figura 3. Nesta zona de transição, microtraumatismos repetitivos, induzidos por contrações uterinas intensas, partos, curetagens ou cesarianas, podem conduzir à disrupção da interface endométrio–miométrio. Esta lesão desencadeia um processo de reparação tecidular dependente de estrogénios, caracterizado por hipóxia local, inflamação, agregação plaquetária e libertação de fatores de crescimento, como o VEGF e fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), que promovem a angiogénese, proliferação e migração celular. Embora fisiologicamente destinados a restaurar a integridade da interface, estes mecanismos criam um microambiente propício à invasão progressiva de células do endométrio basal no miométrio, conduzindo à formação das lesões adenomióticas.[111,112,118]

Outra teoria proposta corresponde à metaplasia de remanescentes müllerianos (figura 3), que sugere que a adenomiose pode ter origem em células embrionárias remanescentes dos ductos de Müller (estruturas embrionárias primordiais que dão origem ao sistema reprodutor feminino). Segundo esta teoria, durante a organogénese, remanescentes de tecido mülleriano poderão permanecer no miométrio e, posteriormente, sofrer alterações metaplásicas, conduzindo ao estabelecimento de tecido endometrial ectópico dentro do miométrio. Esta perspetiva permite

compreender a existência de lesões adenomióticas em regiões distantes da interface endométrio–miométrio, onde a invaginação celular não seria expectável.[111,112,118]

A teoria da diferenciação de células estaminais adultas apresenta uma outra hipótese complementar sobre a origem da adenomiose. A camada basal do endométrio possui células estaminais epiteliais e estromais que desempenham um papel crucial na regeneração cíclica do endométrio após cada menstruação. Na presença de microtraumatismos na interface endométrio–miométrio, estas células podem ser ativadas e migrar para o miométrio, diferenciando-se posteriormente em glândulas e estroma endometriais, originando assim os focos adenomióticos. Este processo pode ser favorecido pelo aumento da expressão de metaloproteinases (como a MMP-2 e MMP-9) nos fibroblastos estromais endometriais, que promovem a degradação da matriz extracelular e facilitam a penetração destas células no miométrio.[111,112,118]

Para além da invasão direta de células estaminais provenientes da camada basal do endométrio no miométrio, acredita-se que a menstruação retrógrada possa também desempenhar um papel crucial neste processo, como representado na figura 3. De forma semelhante à teoria proposta por Sampson para a origem da endometriose, considera-se que células estaminais derivadas do sangue menstrual (MenSCs), podem implantar-se no miométrio durante o processo de menstruação retrógrada e diferenciar-se posteriormente em glândulas e estroma endometriais, originando os focos adenomióticos. No entanto, nem todas as mulheres que apresentam menstruação retrógrada desenvolvem endometriose ou adenomiose, acreditando-se assim que diferenças no número e nas características destas células poderão determinar a suscetibilidade individual para o desenvolvimento de lesões ectópicas.[111,112,118]

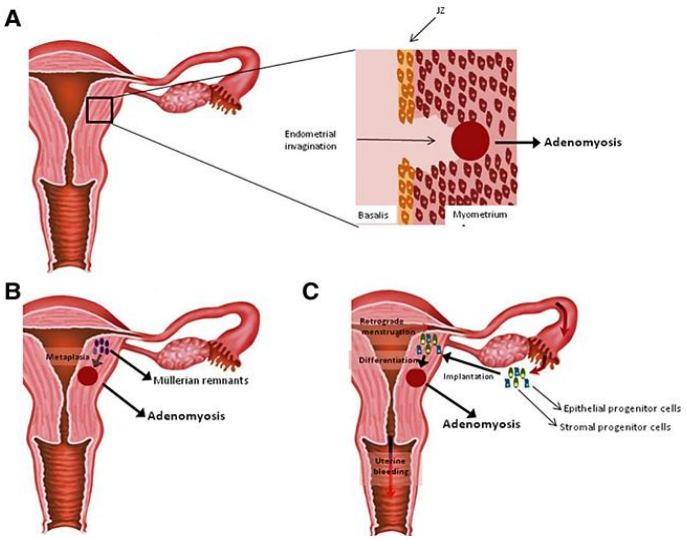


Figura 3 *– Algumas das teorias propostas para a origem da adenomiose. (A) Teoria da invaginação; (B) Teoria da metaplasia de remanescentes* müllerianos*; (C) Teoria da implantação e diferenciação de células estaminais derivadas do sangue menstrual através da menstruação retrógrada. Adaptado de (118)*

Para além das hipóteses apresentadas anteriormente, evidências sugerem que alterações genéticas e epigenéticas podem desempenhar um papel crucial no desenvolvimento e progressão desta patologia. Mutações somáticas em genes como KRAS e PIK3CA observadas no tecido endometrial ectópico, podem conduzir à ativação de vias de sinalização intracelular, como RAS/MAPK e PI3K/AKT/mTOR, promovendo a proliferação celular e resistência à apoptose.[111,112,125]

Por sua vez, alterações epigenéticas, como a hipermetilação na região promotora do gene que codifica o recetor B da progesterona (PR-B) e hipometilação na região promotora do gene que codifica o recetor β de estrogénio (ER-β), conduzem a um desequilíbrio entre os recetores de estrogénio α e β (ER-α e ER-β), com aumento da expressão de ER-β, e diminuição da expressão dos recetores de progesterona. Esta alteração conduz a uma resistência parcial à progesterona e contribui para a criação de um microambiente hormonal hiperestrogénico, que promove a proliferação celular e a manutenção da inflamação.[111,112,125]

Adicionalmente, observou-se no tecido endometrial ectópico, um aumento da expressão da aromatase, responsável pela conversão de androgénios em estrogénios, e uma redução da atividade da enzima HSD17β2, responsável pela conversão do estradiol em estrona, o que potencia o aumento dos níveis de estrogénio, promovendo igualmente a proliferação celular e a manutenção do microambiente inflamatório característico desta patologia. Em determinados estudos foi também observado um aumento da expressão de oxitocina e prolactina e dos recetores de oxitocina no miométrio adenomiótico, o que contribui para a disfunção contrátil e persistência do estado inflamatório.[111,112,125]

O estado hiperestrogénico e inflamatório persistente, sustentado pela libertação de prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias (como a interleucina-1β e fator de necrose tumoral α), promove o aumento da expressão de fatores pró-angiogénicos (como o VEGF) e neurotróficos (como o fator de crescimento nervoso). Estes mediadores induzem a formação de novos vasos sanguíneos e de terminações nervosas, contribuindo para a hipersensibilidade nociceptiva e para a manutenção e progressão das lesões adenomióticas.[111,112,125]

2.5. Abordagens terapêuticas

A escolha da abordagem terapêutica deve ser individualizada e ter em conta fatores como a gravidade dos sintomas, a idade da paciente, a presença de outras patologias ginecológicas e o desejo de preservação da fertilidade. O tratamento pode incluir opções farmacológicas, que visam essencialmente o alívio dos sintomas associados a esta patologia, o controlo da progressão da doença e a prevenção de recorrências após cirurgia, ou, em situações de maior gravidade, a intervenção cirúrgica.[119-123]

2.5.1. Tratamento hormonal

O tratamento hormonal utilizado na adenomiose inclui progestagénios, contracetivos orais combinados, agonistas e antagonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e inibidores da aromatase, utilizados maioritariamente em contexto *off-label*. Estes visam a supressão das flutuações hormonais e a modulação de fatores inflamatórios locais, conduzindo à redução das lesões adenomióticas e minimização dos sintomas. Contudo, a sua interrupção tende a resultar na recorrência dos sintomas. Para além disso, devido aos seus efeitos contracetivos, estes fármacos constituem uma limitação em pacientes que desejam engravidar.[119-123]

- **Progestagénios**

Os progestagénios são amplamente utilizados no tratamento da adenomiose, constituindo uma das opções terapêuticas de primeira linha. Estes fármacos ligam-se aos recetores de progesterona, promovendo a decidualização das células estromais, tanto no tecido endometrial eutópico como no ectópico, o que torna o tecido endometrial mais resistente ao estímulo estrogénico e reduz consequentemente a proliferação celular.[119-123] Simultaneamente, os progestagénios modulam a expressão de mediadores inflamatórios e de fatores angiogénicos (como o VEGF), reduzindo por conseguinte o processo inflamatório e angiogénese. Adicionalmente, os progestagénios podem suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-ovários, reduzindo a secreção das hormonas folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH) e, consequentemente, a produção de estrogénio pelos ovários, reforçando o efeito anti-proliferativo sobre o endométrio ectópico (figura 4). Estes efeitos conduzem à diminuição do volume do tecido endometrial ectópico e ao alívio dos sintomas clínicos, como menorragia e dor pélvica, melhorando significativamente a qualidade de vida das doentes.

Entre os progestagénios utilizados, destacam-se o dienogeste e o dispositivo de libertação intrauterino (DLIU) de levonorgestrel. O DLIU de levonorgestrel é um dispositivo intrauterino aprovado para utilização contínua até cinco anos, que liberta levonorgestrel localmente no endométrio. Este libertação local resulta numa concentração uterina cerca de 1000 vezes superior à concentração sistémica, promovendo a decidualização e atrofia do tecido endometrial ectópico. Por outro lado, o dienogeste é um progestativo oral que atua principalmente pela supressão da secreção de gonadotrofinas, apresentando também efeitos antiproliferativos e anti-inflamatórios no tecido endometrial. Ambos se demonstram eficazes no controlo da dor associada à adenomiose e na redução do volume uterino, com resultados significativamente superiores aos observados aquando do uso de COCs. Contudo, estes podem estar associados a alguns efeitos adversos, tais como aumento de peso, alterações de humor, cefaleias e hemorragias uterinas irregulares, em especial no início do tratamento.[119-123]

- **Contracetivos Orais Combinados (COCs)**

Os COCs, constituídos por estrogénio e progestagénio, são também frequentemente utilizados como primeira linha de tratamento na adenomiose, sobretudo em mulheres que apresentam sintomas ligeiros ou moderados. Estes fármacos inibem a secreção de FSH e LH, o que resulta na inibição dos picos cíclicos de estrogénio e progesterona, responsáveis pela estimulação proliferativa e secretora do endométrio, e impede consequentemente a ovulação (figura 4). A ausência destas variações hormonais impede assim, a estimulação proliferativa do tecido endometrial ectópico e reduz a produção de mediadores inflamatórios, reduzindo a inflamação local.[119-123]

Paralelamente, o progestagénio presente na formulação promove ainda a decidualização e atrofia do tecido endometrial ectópico, contribuindo de igual modo para a limitação da progressão da doença. Como resultado da sua ação, os COCs promovem assim, uma alívio significativo dos sintomas, em particular da dismenorreia e das menorragias, podendo ainda contribuir, em certos casos, para a diminuição do volume uterino. A utilização de COCs pode, contudo, estar associada a alguns efeitos adversos, tais como tromboembolismo e hemorragias uterinas irregulares.

Para além disso, permanece um tema de debate o facto de o estrogénio presente nestas formulações poder contribuir, em determinados casos, para a manutenção da atividade das lesões adenomióticas ou limitar a sua regressão.[119-123]

- **Agonistas da GnRH**

Os agonistas da GnRH constituem uma abordagem de segunda linha no tratamento da adenomiose, sendo indicados quando a terapêutica com progestagénios ou COCs se revela ineficaz ou mal tolerada. Entre estes agonistas encontram-se fármacos como a goserrelina, disponibilizada sob a forma de implantes subcutâneos, e a triptorrelina e a leuprorrelina, comercializadas em formulações injetáveis. Inicialmente, estes agonistas ligam-se aos recetores de GnRH, potenciando o aumento da secreção de gonadotrofinas (FSH e LH). No entanto, em resposta ao estímulo contínuo, é induzido posteriormente um mecanismo de *feedback* negativo que conduz à dessensibilização destes recetores, com consequente supressão da secreção de FSH e LH e inibição da esteroidogénese ovárica, resultando num ambiente hipoestrogénico (figura 4). Este processo promove consequentemente o controlo proliferativo das lesões adenomióticas, redução do volume uterino e melhoria de sintomas como dismenorreia, menorragia e dor pélvica.[119-123]

Contudo, a utilização desta terapêutica está associada a alguns efeitos secundários. Por um lado, o estímulo inicial que conduz ao aumento da secreção de FSH e LH pode conduzir ao aumento da dor e hemorragias uterinas abundantes. Por outro, devido ao ambiente hipoestrogénico criado, podem observar-se sintomas que se assemelham aos da menopausa, tais como secura vaginal, diminuição da líbido, afrontamentos, alterações de humor e perda de densidade óssea, e que

condicionam consequentemente o seu uso por longos períodos. De forma a minimizar estes efeitos secundários decorrentes do hipoestrogenismo, sem no entanto comprometer a eficácia do tratamento com agonistas da GnRH, é recomendada a utilização da terapia hormonal *add-back*, que consiste na administração de baixas doses de estrogénios, progestagénios ou ambos, juntamente com os agonistas de GnRH.[119-123]

- **Antagonistas orais da GnRH**

Os antagonistas orais da GnRH, como o elagolix, o linzagolix e o relugolix, representam uma classe relativamente recente de fármacos aprovados para certas condições ginecológicas dependentes de hormonas esteroides, como a endometriose e os fibromiomas uterinos. Estes fármacos, estruturalmente semelhantes à GnRH endógena, ligam-se de forma competitiva aos recetores hipofisários da GnRH, impedindo a sua ativação e inibindo, por conseguinte, a secreção de FSH e LH, como representado na figura 4. Ao inibirem diretamente estes recetores, estes fármacos promovem uma supressão rápida e reversível do eixo hipotálamo-hipófise-ovários, evitando, deste modo, estimulação inicial de secreção de gonadotrofinas observado aquando da utilização de agonistas da GnRH. Esta supressão conduz a um estado hipoestrogénico, cuja intensidade varia em função da dose administrada. Este aspeto possibilita que, pelo ajuste da dose, sejam mantidos níveis de estradiol suficientes para minimizar os efeitos adversos associados ao hipoestrogenismo, como a perda de densidade óssea e sintomas vasomotores. Contudo, esta diminuição de dose administrada pode, por vezes, comprometer o controlo sintomático.[119-123]

No caso da adenomiose, apesar de os antagonistas orais da GnRH se revelarem opções terapêuticas promissoras, as evidências atualmente disponíveis sobre a sua eficácia permanecem limitadas, derivando sobretudo de estudos observacionais e ensaios clínicos de pequena dimensão, nos quais esta condição coexiste frequentemente com outras patologias ginecológicas, como a endometriose ou os fibromiomas uterinos, o que dificulta a avaliação do efeito isolado destes fármacos. Assim, tornam-se necessários ensaios clínicos randomizados de maior dimensão, focados exclusivamente na adenomiose, que permitam validar estes resultados e esclarecer o perfil de segurança a longo prazo.[119-123]

- **Inibidores da aromatase**

Os inibidores da aromatase, como anastrozol e letrozol, atuam inibindo a enzima aromatase, responsável pela conversão de androgénios em estrogénios, como ilustra na figura 4. Em condições fisiológicas, a aromatase é expressa principalmente nos ovários e no tecido adiposo, contudo, em mulheres com adenomiose, verifica-se uma sobreexpressão desta enzima nos tecidos afetados. Esta sobreexpressão é estimulada pela prostaglandina E_2 (PGE_2), estabelecendo-se assim um

circuito de retroalimentação positiva: a PGE_2 induz a expressão da aromatase, aumentando a produção local de estrogénios, que, por sua vez, aumentam a síntese de PGE_2. Este mecanismo induz um microambiente hiperestrogénico e pró-inflamatório, que contribui para a progressão da doença. Ao inibirem seletivamente a aromatase, estes fármacos reduzem significativamente os níveis de estrogénios, conduzindo, deste modo, a uma redução do volume uterino e das lesões adenomióticas, bem como a uma melhoria sintomática.[119-123]

Contudo, a monoterapia com inibidores da aromatase pode estar associada a alguns efeitos adversos relacionados com hipoestrogenismo, como a perda de densidade óssea e artralgia. Adicionalmente, esta redução nos níveis de estrogénios, pode ainda interferir no *feedback* negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise, resultando num aumento da secreção de FSH e LH. Este aumento hormonal pode estimular a foliculogénese, levando à formação de quistos ováricos funcionais. Assim, a administração dos inibidores da aromatase deve ser combinada com uma das terapias anteriores, preferencialmente COCs ou progestagénios, de forma a evitar estes efeitos. O uso prolongado desta terapêutica não é recomendado, sendo maioritariamente indicada em casos refratários. Embora a evidência sobre o uso de inibidores da aromatase na adenomiose seja ainda relativamente limitada, baseada principalmente em estudos de pequena dimensão e relatos de casos, os resultados disponíveis são consistentes e sugerem um potencial terapêutico significativo.[119-123]

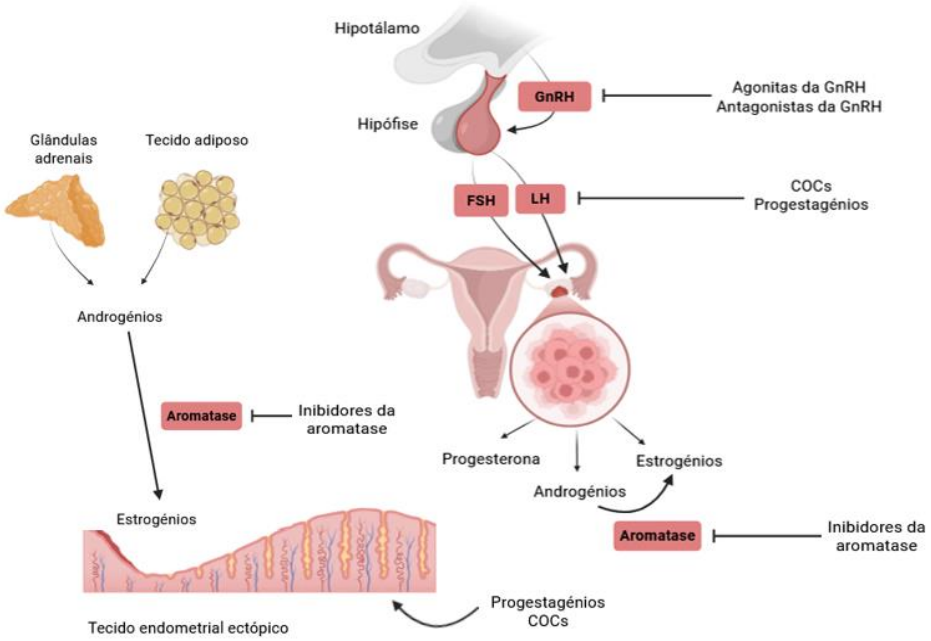


Figura 4. *Exemplos de tratamentos hormonais utilizados na adenomiose e respetivos alvos terapêuticos. Adaptado de (122). Criado em Biorender.com*

2.5.2. Outros tratamentos

Para além dos tratamentos hormonais mencionados anteriormente, o tratamento da adenomiose pode ainda envolver outras opções terapêuticas, como a utilização de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) para o controlo sintomático, ou intervenções cirúrgicas.[119]

Os AINEs, como o ibuprofeno e o naproxeno, ao inibirem a enzima ciclooxigenase (COX), reduzem consequentemente a produção de prostaglandinas e outros mediadores pró-inflamatórios, o que se traduz num alívio significativo da dismenorreia e, em alguns casos, numa redução do fluxo menstrual, embora menos pronunciada quando comparado com a obtida com o uso de tratamentos hormonais, como o dispositivo de libertação intrauterino de levonorgestrel. Apesar de eficazes no alívio sintomático, principalmente em manifestações leves da doença, estes fármacos não interferem na natural progressão da doença e o seu uso prolongado pode conduzir a efeitos adversos, tais como problemas cardiovasculares, renais e gastrointestinais.[119,122]

Quando o tratamento farmacológico se revela ineficaz, a adenomiose pode ser abordada cirurgicamente através de procedimentos definitivos (como a histerectomia) ou conservadores, selecionados em função da gravidade dos sintomas, da extensão da doença e do desejo reprodutivo da mulher. A histerectomia proporciona um alívio duradouro dos sintomas através da remoção uterina. Este procedimento é indicado sobretudo em mulheres sem desejo reprodutivo e pode ser realizado por via laparotómica, laparoscópica ou vaginal.[120,123,124]

Por outro lado, as cirurgias conservadoras, como a adenomiomectomia e a ressecção histeroscópica, têm como objetivo aliviar os sintomas da adenomiose preservando o útero. Contudo, estas abordagens apresentam limitações, nomeadamente o risco de recorrência dos sintomas e, em alguns casos, a possibilidade de comprometerem a integridade uterina em futuras gestações. Técnicas minimamente invasivas mais recentes, como a ablação endometrial, o ultrassom focalizado guiado por ressonância magnética (HIFU) e a embolização das artérias uterinas têm também demonstrado reduzir significativamente os sintomas, embora as evidências sobre os efeitos a longo prazo na fertilidade ainda sejam limitadas.[120,123,124]

2.6. Conclusão

A adenomiose constitui uma patologia uterina benigna e crónica, cuja complexa etiologia e fisiopatologia, ainda em estudo, e apresentação clínica heterogénea, dificultam o diagnóstico e o estabelecimento de estratégias terapêuticas uniformizadas. Apesar dos avanços científicos, a ausência de critérios diagnósticos padronizados e a semelhança sintomática com outras patologias ginecológicas, como a endometriose ou os miomas uterinos, contribuem para um subdiagnóstico significativo e para o atraso no início do tratamento. Assim, é imperativa a realização de estudos adicionais que permitam aprofundar a compreensão sobre os processos envolvidos no

desenvolvimento desta patologia e que orientem a criação de estratégias terapêuticas mais específicas e seguras, capazes de atuar diretamente no tecido adenomiótico, otimizando os resultados clínicos e reduzindo as complicações desta patologia. Também o estabelecimento de critérios de diagnóstico específicos e uniformizados, torna-se crucial para uma deteção precoce. Neste contexto, o farmacêutico pode desempenhar um papel fundamental na gestão da adenomiose, não só através da garantia da adesão à terapêutica, promoção do uso seguro e eficaz dos medicamentos e monitorização de possíveis efeitos adversos, mas também na referenciação ao médico de casos suspeitos.

Conclusão global

Com a conclusão do meu percurso enquanto estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, o estágio curricular revelou-se uma das etapas mais importantes da minha formação enquanto futura farmacêutica. Durante este período, tive a oportunidade de aplicar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo destes 5 anos de curso, bem como desenvolver novas competências que contribuíram, tanto para o meu crescimento pessoal, como profissional.

Através do meu estágio em farmácia hospitalar no Oncology Institute "Prof. Dr. Ion Chircuță" Cluj-Napoca, no Municipal Clinical Hospital Cluj-Napoca, no Rehabilitation Hospital Cluj-Napoca e no County Emergency Hospital Cluj-Napoca, ao abrigo do programa Erasmus+, pude observar e compreender a diferente realidade de um sistema nacional de saúde estrangeiro, bem como comparar procedimentos, práticas farmacêuticas e a organização dos serviços hospitalares, com os existentes em Portugal. Paralelamente, pude ainda perceber a importância da integração do farmacêutico nas equipas multidisciplinares e acompanhar as diferentes funções realizadas pelos mesmos, desde validação de prescrições, deteção de possíveis interações medicamentosas clinicamente relevantes, dispensa por dose unitária ou em farmácia de ambulatório, preparação de citostáticos com cálculo das respetivas diluições e preparação de medicamentos manipulados.

Posteriormente, o estágio em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Falcão, proporcionou-me não só uma maior compreensão das tarefas de *backoffice* essenciais ao funcionamento deste estabelecimento, como também constituiu um período de maior proximidade e contacto com os utentes, no qual se demonstram essenciais a comunicação adequada, empática e compreensiva e o aconselhamento personalizado na promoção do uso racional do medicamento e na melhoria da qualidade de vida da população.

Em síntese, este estágio curricular constituiu uma experiência determinante para a minha formação enquanto futura farmacêutica. Para além de ter permitido o desenvolvimento de competências e a consolidação de conhecimentos essenciais ao exercício da profissão, proporcionou-me também uma compreensão mais aprofundada da versatilidade da atuação do farmacêutico em diferentes áreas da profissão, evidenciando assim o seu papel fundamental na promoção da saúde e na melhoria da qualidade de vida da população.

Bibliografia

[1] INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Utilização de medicamentos em regime off-label. Orientação n.º 19/março 2025. INFARMED. 2025. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Orienta%C3%A7%C3%A3o+Utiliza%C3%A7%C3%A3o+de+medicamentos+em+regime+off-label/82d9c93d-ed0e-b576-1810-108cfd7bf7b5 [Acedido a 28 Abril 2025]

[2] Pinto E., Rocha R., González J. Utilização de medicamentos em regime off-label. Nota Informativa (PLMJ); 2025. [Online] Disponível em: https://www.plmj.com/pt/conhecimento/notas-informativas/Utilizacao-de-medicamentos-em-regime-off-label/33882/

[3] Mukherji S. Bevacizumab (Avastin). American Journal of Neuroradiology. 2010; 31(2):235–236. [Online] Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7964163/#sec1

[4] Gerriets V., Kasi A. Bevacizumab. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482126/

[5] Ghalehbandi S., Yuzugulen J., Pranjol M., Pourgholami M. The role of VEGF in cancer-induced angiogenesis and research progress of drugs targeting VEGF. European Journal of Pharmacology. 2023; 949:175586. [Online] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36906141/

[6] Avastin: European public assessment report (EPAR). European Medicines Agency. 2025. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/avastin [Acedido a 30 Abril 2025]

[7] Kang Y., Li H., Liu Y., Li Z. Regulation of VEGF-A expression and VEGF-A-targeted therapy in malignant tumors. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2024; 150(5):221. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11061008/

[8] Wu H., Ma T., Li D., He M., Wang H, Cui Y. Circulating vascular endothelial growth factor and cancer risk: A bidirectional mendelian randomization. Frontiers in Genetics. 2022; 13. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9489904/

[9] Dore-Savard L., Lee E., Kakkad S., Popel A., Bhujwalla Z. The Angiogenic Secretome in VEGF overexpressing Breast Cancer Xenografts. Scientific Reports. 2016; 6(1). Disponível em: https://www.nature.com/articles/srep39460

[10] Yang B., Liu D., Ren Y., Sun Y., Zhang J., Wang X., et al. FRAT1 promotes the angiogenic properties of human glioblastoma cells via VEGFA. Molecular Medicine Reports. 2022; 25(3). Disponível em: https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2022.12611

[11] Vaz Carneiro A, Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2013; 32(9):681–6. Disponível em: https://www.revportcardiol.org/pt-a-prescricao-fora-das-indicacoes-aprovadas-off-label-pratica-articulo-S0870255113001315

[12] Off-label use | European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency (EMA). 2025. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/glossary-terms/label-use [Acedido a 30 Abril 2025]

[13] Sipos D., Raposa B., Freihat O., Simon M., Nejc M., Cornacchione P., et al. Glioblastoma: Clinical Presentation, Multidisciplinary Management, and Long-Term Outcomes. Cancers. 2025; 17(1):146–6. [Online] Disponível em: https://www.mdpi.com/2072-6694/17/1/146

[14] Hansen A., Desai S., Cooper A., Steinbach M., Gosselin K., Wanebo J. The clinical progression of patients with glioblastoma. Interdisciplinary Neurosurgery. 2023; 32:101756. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214751923000397

[15] Davis M. Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. Clinical Journal of Oncology Nursing. 2016 Oct 1;20(5):S2–8. [Online] Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5123811/

[16] Sun R., Kim A. The multifaceted mechanisms of malignant glioblastoma progression and clinical implications. Cancer Metastasis. 2022; 41(4):871–98. [Online] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35920986/

[17] Nunes P., Pereira D., Souza V., Corrêa A., Florentino M., Medeiros J., et al. Glioblastoma multiforme: Recent therapeutic advances and the current role of surgery in integrated management. Research, Society and Development. 2025; 14(3):e11414348572. Disponível em: https://rsdjournal.org/rsd/article/view/48572

[18] Anexo Conclusões científicas e fundamentos para recusa da alteração apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/scientific-conclusion/avastin-h-c-582-ii-0059-epar-scientific-conclusions-and-grounds-refusal-variation-presented-european-medicines-agency_pt.pdf [Acedido a 19 Maio 2025]

[19] Ghiaseddin A., Peters K. Use of bevacizumab in recurrent glioblastoma. CNS oncology. 2015; 4(3):157–69. [Online] Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6088330/

[20] Briciu C., Leucuța D., Popa A., Latiș A., Pop T., Tomuță I., et al. Acceptability of compounded preparations – A Romanian pediatric hospital perspective. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2024; 202:114383. [Online] Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641124002091#:~:text=Abstract%20Co

mpounded%20medicines%20are%20widely%20used%2C%20especially,practices%27%20characteristics%20in%20a%20Romanian%20hospital%20setting

[21] Choudhary D., Goykar H., Kalyane D., Desai N., Tekade R. Dose, dosage regimen, and dose adjustment in organ failure. Biopharmaceutics and Pharmacokinetics Considerations. 2021; 29–82. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/galenic-formulation

[22] Medicamentos manipulados. Infarmed. [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados [Acedido a 25 Maio 2025]

[23] O que são medicamentos manipulados? Ordem dos Farmacêuticos. 2024. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-que-sao-medicamentos-manipulados/ [Acedido a 25 Maio 2024]

[24] Jenkins B., Belsito D. Lanolin. Dermatitis: Contact, Atopic, Occupational, Drug. 2023; 34(1):4–12. [Online] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36917502/

[25] Necati Develioglu O., Dilber M., Bayar Muluk N., Vejselova Sezer C., Mehtap Kutlu H., Topsakal V., et al. The superiority of Dexpanthenol or Vaseline as excipient in nasal formulations. European review for medical and pharmacological sciences. 2022; 26(2 Suppl):124–33. [Online] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36524920/

[26] Jabri T., Khan N., Makhlouf Z., Akbar N., Gul J., Shah M., et al. Antibacterial Properties of Ethacridine Lactate and Sulfmethoxazole Loaded Functionalized Graphene Oxide Nanocomposites. Antibiotics. 2023; 12(4):755. [Online] Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10135308/

[27] Singh R., Al Khalili Y. Benzocaine. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541053/

[28] Benzocaine. PubChem; 2025. [Online] Disponível em: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2337#section=Drug-Indication [Acedido a 26 Maio 2025]

[29] Polcz M., Barbul A. The Role of Vitamin a in Wound Healing. Nutrition in Clinical Practice. 2019 Aug 7;34(5):695–700. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31389093/

[30] Frérot M., Lefebvre A., Aho S., Callier P., Astruc K., Glélé L. What is epidemiology? Changing definitions of epidemiology 1978-2017. PLOS ONE. 2018; 13(12):e0208442. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6287859/

[31] What is epidemiology?. Columbia University's Mailman School of Public Health. Columbia University; 2020. [Online] Disponível em: https://www.publichealth.columbia.edu/news/what-epidemiology [Acedido a 4 Junho 2024]

[32] Beaglehole R, Bonita R. Basic Epidemiology. 1993. [Online] Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/36838/9241544465.pdf?sequence=1

[33] Plachouras D, Kärki T, Hansen S, Hopkins S, Lyytikäinen O, Moro ML, et al. Antimicrobial use in European acute care hospitals: results from the second point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. Eurosurveillance. 2018; 23(46). Disponível em: https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.23.46.1800393

[34] Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2023. European Centre for Disease Prevention and Control. 2024. [Online] Disponível em: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-consumption-eueea-esac-net-annual-epidemiological-report-2023 [Acedido a 5 Junho 2025]

[35] Ação da UE em matéria de resistência aos antimicrobianos. European Commission; 2023. [Online] Disponível em: https://health.ec.europa.eu/antimicrobial-resistance/eu-action-antimicrobial-resistance_pt [Acedido a 5 Junho 2025]

[36] Passadouro R. Resistência aos antibióticos - Um problema de Saúde Pública?. ANMSP. 2021. [Online] Disponível em: https://www.anmsp.pt/post/resistencia-aos-antibioticos-um-problema-de-saude-publica

[37] ECDC. Each year, 4.3 million patients in hospitals in the EU/EEA are affected by healthcare-associated infections. European Centre for Disease Prevention and Control; 2024. [Online] Disponível em: https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/each-year-43-million-patients-hospitals-eueea-are-affected-healthcare-associated [Acedido a 5 Junho 2025]

[38] Healthcare-associated infections. European Centre for Disease Prevention and Control. 2019. [Online] Disponível em: https://www.ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections [Acedido a 6 Junho 2025]

[39] Szabó S, Feier B, Capatina D, Tertis M, Cristea C, Popa A. An Overview of Healthcare Associated Infections and Their Detection Methods Caused by Pathogen Bacteria in Romania and Europe. Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(11):3204. Disponível em: https://www.mdpi.com/2077-0383/11/11/3204

[40] Abban MK, Ayerakwa EA, Mosi L, Isawumi A. The burden of hospital acquired infections and antimicrobial resistance. Heliyon. 2023; 9(10):e20561. [Online] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37818001/

[41] Goossens H. Inquérito Global da Prevalência Pontual de Consumo de Antimicrobiano e Resistência Investigador Principal. 2019. [Online] Disponível em: https://www.global-pps.com/wp-content/uploads/2021/02/GLOBAL-PPS-protocol-with-optional-HAI-module_Portuguese_August2019.pdf

[42] Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance – Protocol. Global PPS. 2018. [Online] Disponível em: https://swab.nl/nl/exec/file/download/78 [Acedido a 7 Junho 2025]

[43] World Health Organization. Status of tobacco use in the Region. World Health Organization Regional Office for Europe; 2025. [Online] Disponível em: https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/tobacco [Acedido a 18 Junho 2025]

[44] Portugal | Tobacco Atlas. Tobacco Atlas. 2022. [Online] Disponível em: https://tobaccoatlas.org/factsheets/portugal/ [Acedido a 18 Junho 2025]

[45] Tabagismo. Fundação Portuguesa Cardiologia. [Online] Disponível em: https://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/tabagismo/ [Acedido a 18 Junho 2025]

[46] Lima A, Mascarenhas-Melo F, Bell V. O processo de cessação tabágica e o contributo do farmacêutico: impacto na saúde pública. Acta Farmacêutica Portuguesa. 2022; 11(1):43–68. [Online] Disponível em: https://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/299/243

[47] Medicamentos para o tratamento da dependência do tabaco. Ordem dos Farmacêuticos. 2024. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/medicamentos-para-o-tratamento-da-dependencia-do-tabaco/ [Acedido a 19 Junho 2025]

[48] Deixar de fumar. SNS 24. 2015. [Online] Disponível em: https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/prevencao-e-cuidados-de-saude/deixar-de-fumar/ [Acedido a 19 Junho 2025]

[49] Algoritmo do Tratamento Farmacológico do Tabagismo [Online] Disponível em: https://gresp.pt/ficheiros/recursos/folhetos/algoritmo-do-tratamento-farmacologico-do-tabagismo.pdf [Acedido a 19 Junho 2025]

[50] Pereira Vicente AF, Berezovska Trindade Lourenço O. Citisiniclina no Tratamento Farmacológico da Cessação Tabágica: Uma Revisão Baseada na Evidência. Gazeta Médica. 2022; 333–40. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/366711808_Citisiniclina_no_Tratamento_Farmacologico_da_Cessacao_Tabagica_Uma_Revisao_Baseada_na_Evidencia

[51] Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, Leischow S, Nides M, Blumenstein B, et al. Cytisinicline for Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023; 330(2):152–60. [Online] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37432430/

[52] Anexo III Resumo das Características do Medicamento. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/referral/opinion-following-article-36-referral-

bupropion-hydrochloride-international-non-proprietary-name-inn-bupropion-background-information-and-annexes-i-ii-english-and-annex-iii-all-languages_pt.pdf [Acedido a 20 Junho 2025]

[53] Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; (1). [Online] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24402784-antidepressants-for-smoking-cessation/

[54] Diabetes. World Health Organization. 2024. [Online] Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes [Acedido a 10 Julho 2025]

[55] Diabetes: conhecer, controlar e prevenir. Ordem dos Farmacêuticos. 2024. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/diabetes-conhecer-controlar-e-prevenir/ [Acedido a 10 Julho 2025]

[56] Silva C., Neves C, Oliveira S., Pereira M., Arteiro C., Costa A., Redondo M., Baltazar R., Carvalho D. Insulinoterapia Intensiva com Dispositivos de Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. 2018. Disponível em: https://www.spedmjournal.com/section.php?id=360

[57] Diabetes Basics. International Diabetes Federation. 2024. [Online] Disponível em: https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/ [Acedido a 10 Julho 2025]

[58] Diabetes. SNS 24. 2015. [Online] Disponível em: https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/doencas/doencas-cronicas/diabetes [Acedido a 11 Julho 2025]

[59] Manuel J., Duarte A., Ferreira L., Ruas M., Carneiro De Melo P. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Revista Portuguesa de Diabetes. 2011; 6(1):31–4. [Online] Disponível em: https://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/10/RPD-Vol-6-n%C2%BA-1-Mar%C3%A7o-2011-Recomenda%C3%A7%C3%B5es-p%C3%A1gs-31-34.pdf

[60] Insulinoterapia. Sociedade Portuguesa Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. [Online] Disponível em: https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/insulinoterapia [Acedido a 11 Julho 2025]

[61] Insulin. International Diabetes Federation. 2024. [Online] Disponível em: https://idf.org/about-diabetes/diabetes-management/insulin/ [Acedido a 11 Julho 2025]

[62] Z. Sousa, M. Celestino Neves, D. Carvalho. Técnica de Administração de Insulina: Uma Prática Sustentada em Evidência Científica. Revista Portuguesa de Diabetes. 2019; 14(3):120–8. [Online] Disponível em: https://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2019/11/RPD-Set-2019-Artigo-de-Revis%C3%A3o-p%C3%A1gs-120-128.pdf

[63] Donner T, Sarkar S. Insulin – Pharmacology, Therapeutic Regimens, and Principles of Intensive Insulin Therapy. Endotext; 2023. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278938/

[64] Bombas Infusoras de Insulina. Sociedade Portuguesa Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. [Online] Disponível em: https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/bombas-infusoras-de-insulina [Acedido a 12 Julho 2025]

[65] Balsa A., Neves C., Alves M., Pereira M., Medina J. Terapêutica de Infusão Subcutânea Contínua de Insulina. Acta Medica Portuguesa. 2011; 24(S2):147–56. [Online] Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/230627980_Continuous_Subcutaneous_Insulin_Infusion

[66] Os Sistemas Integrados ou Pâncreas Artificial. Sociedade Portuguesa Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. [Online] Disponível em: https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/os-sistemas-integrados-ou-pancreas-artificial [Acedido a 12 Julho 2025]

[67] Bombas de insulina e diabetes. Hospital Cruz Vermelha. 2023. [Online] Disponível em: https://hospitalcruzvermelha.pt/bombas-de-insulina-e-diabetes/ [Acedido a 12 Julho 2025]

[68] Portaria n.º 18/2025/1, de 21 de janeiro, Diário da República nº14/25, Série I**.** Disponível em: https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/18-2025-904130040

[69] Rungsiprakarn P., Laopaiboon M., Sangkomkamhang U., Lumbiganon P., Pratt J. Interventions for treating constipation in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015; (9). Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26342714/

[70] Quais os laxantes mais adequados durante a amamentação?. Ordem dos Farmacêuticos. 2024. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quais-os-laxantes-mais-adequados-durante-a-amamentacao/ [Acedido a 2 Agosto 2025]

[71] Infomed. [Online] Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml [Acedido a 2 Agosto 2025]

[72] Li H., Zhang P., Xue Y. A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: a randomized controlled clinical study. Annals of Palliative Medicine. 2020; 9(6):3785–92. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302648/

[73] Altuwaijri M. Evidence-based treatment recommendations for gastroesophageal reflux disease during pregnancy: A review. Medicine. 2022; 101(35):e30487. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9439837/

[74] Mandel K., Daggy B., Brodie D., Jacoby H. Review article: alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2000; 14(6):669–90. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848650/

[75] Niebyl J., Nuangchamnong N. Doxylamine succinate–pyridoxine hydrochloride (Diclegis) for the management of nausea and vomiting in pregnancy: an overview. International Journal of Women's Health. 2014; 6:401-9. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24748822/

[76] Laekeman G., Calsteren K., Devlieger R., Sarafanova E., Limbeek J., Dierckxsens Y. Ginger (Zingiber officinale) Root Extract During Pregnancy: A Clinical Feasibility Study. Planta Medica. 2021; 87(10/11):907–12. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33706399/

[77] Naqvi A., Gerriets V. Cetirizine. StatPearls Publishing; 2024. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549776/

[78] Que analgésicos aconselhar durante a amamentação?. Ordem dos Farmacêuticos. 2020. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/que-analgesicos-aconselhar-durante-a-amamentacao/ [Acedido a 4 Agosto 2025]

[79] Gravidez e Utilização Segura de Fármacos 1ª Parte: Intercorrências Agudas. Boletim de Farmacovigilância. Infarmed. 2001; 5 (2). [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1277078/bf5-2-2trim2001.pdf/f0c5c60a-fbe3-4655-b060-03e1fdf620bb?version=1.1 [Acedido a 4 Agosto 2025]

[80] Madeira N., França G., Jesus G., Fernandes J., Almeida A., Filipe C. Perturbação de Hiperatividade/Défice de Atenção no Adulto: Um Posicionamento de Peritos Portugueses sobre Diagnóstico e Tratamento- Acta Médica Portuguesa. 2025; 38(3):187-196. Disponível em: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/22149/15617

[81] Poddar A., Gaddam S., Sonnaila S., Bavaraju V., Agrawal S. Unraveling Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Etiology: Current Challenges and Future Directions in Treatment. NeuroSci. 2025; 6(2):41. [Online] Disponível em: https://www.mdpi.com/2673-4087/6/2/41

[82] Mechler K., Banaschewski T., Hohmann S., Häge A. Evidence-based pharmacological treatment options for ADHD in children and adolescents. Pharmacology & Therapeutics. 2022; 230:107940. [Online] Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016372582100142X

[83] Silva B., Grevet E., Silva L., Ramos J., Rovaris D., Bau C.. An overview on neurobiology and therapeutics of attention-deficit/hyperactivity disorder. Discover Mental Health. 2023; 3(1). [Online] Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10501041/

[84] Curatolo P., D'Agati E., Moavero R. The neurobiological basis of ADHD. Italian Journal of Pediatrics. 2010; 36(1):79. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3016271/

[85] Posner J., Polanczyk G., Sonuga-Barke E. Attention-deficit Hyperactivity Disorder. The Lancet. 2020; 395(10222):450–62. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7880081/

[86] Diagnosing ADHD. Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD). Centers for Disease Control and Prevention; 2024. [Online] Disponível em: https://www.cdc.gov/adhd/diagnosis/index.html [Acedido a 27 Agosto 2025]

[87] Drechsler R., Brem S., Brandeis D., Grünblatt E., Berger G., Walitza S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. Neuropediatrics. 2020; 51(5):315–35. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7508636/

[88] Núñez-Jaramillo L., Herrera-Solís A., Herrera-Morales W. ADHD: Reviewing the Causes and Evaluating Solutions. Journal of Personalized Medicine. 2021; 11(3):166. [Online] Disponível em: https://www.mdpi.com/2075-4426/11/3/166

[89] Sáenz A., Villemonteix T., Massat I. Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. Developmental Medicine & Child Neurology. 2018; 61(4):399–405. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dmcn.14050

[90] Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, et al. Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. Molecular Psychiatry. 2002; 7(8):908–12. Disponível em: https://www.nature.com/articles/4001100

[91] Elnaem M., AbouKhatwa M., Elrggal M., Dehele I. Attention Deficit Hyperactivity Disorder: What Are Pharmacists' Roles and Associated Outcomes? International Journal of Environmental Research and Public Health. 2023; 20(3):2754. Disponível em: https://www.mdpi.com/1660-4601/20/3/2754

[92] Brown K., Samuel S., Patel D. Pharmacologic management of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: a review for practitioners. Translational Pediatrics. 2018; 7(1):36–47. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5803014/

[93] Wolraich M., Hagan J., Allan C., Chan E., Davison D., Earls M., et al. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. Pediatrics. 2020; 144(4):1–25. [Online] Disponível em: https://pediatrics.aappublications.org/content/early/2019/09/26/peds.2019-2528

[94] Treatment of ADHD. Attention-Deficit / Hyperactivity Disorder (ADHD). CDC. 2024. [Online] Disponível em: https://www.cdc.gov/adhd/treatment/ [Acedido a 29 Agosto 2025]

[95] FDA requires expanded labeling about weight loss risk in patients younger than 6 years taking extended-release stimulants for ADHD. Food and Drug Administration. 2025. [Online] Disponível em:https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-expanded-labeling-about-weight-loss-risk-patients-younger-6-years-taking-extended [Acedido a 29 Agosto 2025]

[96] Anexo I Resumo das Características do Medicamento - Intuniv [Online] Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221216158046/anx_158046_pt.pdf [Acedido a 29 Agosto 2025]

[97] Challman T., Lipsky J. Methylphenidate: Its Pharmacology and Uses. Mayo Clinic Proceedings. 2000; 75(7):711–21. Disponível em:

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611646181

[98] Jaeschke R., Sujkowska E., Sowa-Kućma M. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review. Psychopharmacology. 2021; 238(10):2667–91. [Online] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34436651/

[99] Center for drug evaluation and research application number: 212038Orig1s000 Product quality review(s). [Online] Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212038Orig1s000ChemR.pdf [Acedido a 30 Agosto 2025]

[100] Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de Janeiro. Procuradoria-Geral Regional de Lisboa. 2025. [Online] Disponível em: https://pgdlisboa.pt/leis/lei_mostra_articulado.php?nid=181&tabela=leis

[101] Psicotrópicos e Estupefacientes. Infarmed. [Online] Disponível em:https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf [Acedido a 30 Agosto 2025]

[102] Verghese C., Abdijadid S. Methylphenidate. StatPearls Publishing. 2024. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482451/

[103] Stevens T., Sangkuhl K., Brown J., Altman R., Klein TE. PharmGKB summary: Methylphenidate Pathway, Pharmacokinetics/Pharmacodynamics. Pharmacogenetics and Genomics. 2019; 29(6):136–54. Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6581573/

[104] As formulações de metilfenidato de libertação prolongada são intercambiáveis?. Ordem dos Farmacêuticos. 2024. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/as-formulacoes-de-metilfenidato-de-libertacao-prolongada-sao-intercambiaveis/ [Acedido a 31 Agosto 2025]

[105] Storebo O., Storm M., Ribeiro J., Skoog M., Groth C., Callesen H., et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2023; 3(3):CD009885. [Online] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36971690/

[106] Quintero J., Gutiérrez-Casares J., Álamo C. Molecular Characterisation of the Mechanism of Action of Stimulant Drugs Lisdexamfetamine and Methylphenidate on ADHD Neurobiology: A Review. Neurology and Therapy. 2022; 11(4). Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s40120-022-00392-2

[107] Cortese S., Adamo N., Del Giovane C., Mohr-Jensen C., Hayes A., Carucci S., et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit/hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet Psychiatry. 2018; 5(9):727–38. [Online] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097390/

[108] Miranda M., Barbosa M. Use of Cognitive Enhancers by Portuguese Medical Students: Do Academic Challenges Matter? Acta Médica Portuguesa. 2022; 5(4):257-263. Disponível em: https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/14220/6241

[109] Sambeth A., Toth M., Blokland A. Methylphenidate (Ritalin) does not improve exam performance in an experimental setting. Psychopharmacology. 2025. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-025-06864-1

[110] Upson K., Missmer S. Epidemiology of Adenomyosis. Seminars in Reproductive Medicine. 2020; 38(2-03):89-107. [Online] Disponível em: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7927213/

[111] Zhai J., Vannuccini S., Petraglia F., Giudice L. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. Seminars in Reproductive Medicine. 2020; 38(2-03). [Online] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032339/

[112] Khan K., Fujishita A., Mori T. Pathogenesis of Human Adenomyosis: Current Understanding and Its Association with Infertility. Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(14):4057. [Online] Disponível em: https://www.mdpi.com/2077-0383/11/14/4057

[113] Taran F., Stewart E., Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2013; 73(09):924–31. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859152/

[114] Kolovos G., Dedes I., Imboden S., Mueller M. Adenomyosis—A Call for Awareness, Early Detection, and Effective Treatment Strategies: A Narrative Review. Healthcare. 2024; 12(16):1641. [Online] Disponível em: https://www.mdpi.com/2227-9032/12/16/1641

[115] Moawad G, Fruscalzo A, Youssef Y, Kheil M, Tawil T, Nehme J, et al. Adenomyosis: An Updated Review on Diagnosis and Classification. Journal of Clinical Medicine. 2023; 12(14):4828. [Online] Disponível em: https://www.mdpi.com/2077-0383/12/14/4828

[116] Stewart C., Castellanos M., Nadella S., Eliason R., Doehrman P., Gubbels A. Prevalence of histologically confirmed adenomyosis in a chronic pelvic pain cohort. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. 2023; 15(2):58–63. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/22840265231180676

[117] Vannuccini S., Tosti C., Carmona F., Huang S., Chapron C., Guo S., et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. Reproductive BioMedicine Online. 2017; 35(5):592–601. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28693952/

[118] Stratopoulou C., Donnez J., Dolmans M. Origin and Pathogenic Mechanisms of Uterine Adenomyosis: What Is Known So Far. Reproductive Sciences. 2020; 28(8):2087–97. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33090375/

[119] Etrusco A., Barra F., Chiantera V., Ferrero S., Bogliolo S., Evangelisti G, et al. Current Medical Therapy for Adenomyosis: From Bench to Bedside. Drugs. 2023; 83(17):1595–611. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10693526/

[120] Sharara F., Kheil M., Feki A., Rahman S., Klebanoff J., Ayoubi J., et al. Current and Prospective Treatment of Adenomyosis. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(15):3410. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8348135/

[121] Oliveira B., Feldman M., Jha P., Young S, Cambiaghi A., Chamié L. Treatment-related changes in adenomyosis: a primer for radiologists. Abdominal Radiology. 2025; 50:4359–4373. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-025-04866-3

[122] Elbasueny B., Geerts M., Allaire C., Yong P., Bedaiwy M. Medical Treatment of Adenomyosis. Current Obstetrics and Gynecology Reports. 2022; 11(2):103–17. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s13669-022-00325-8

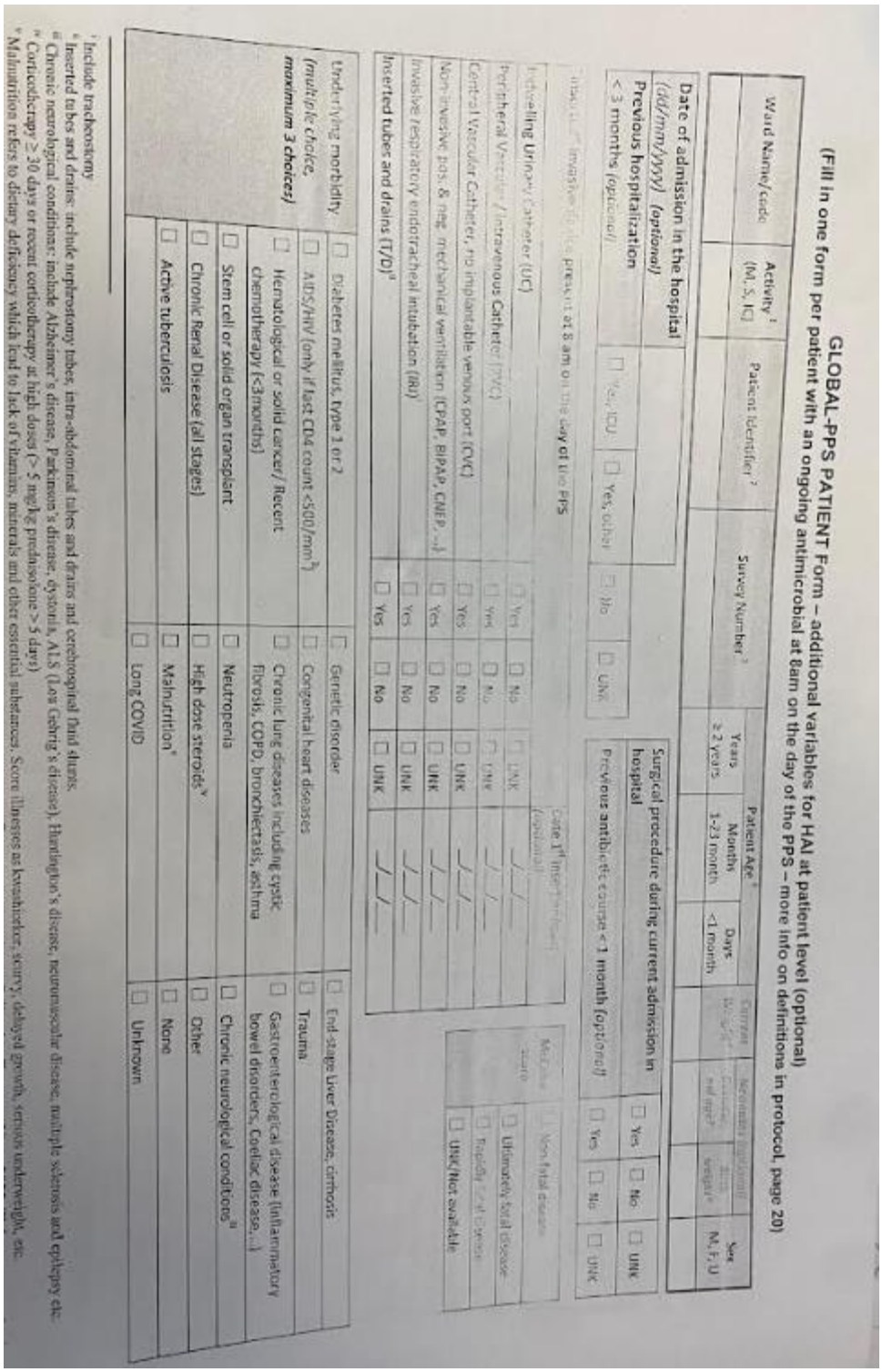
[123] Capezzuoli T., Toscano F., Ceccaroni M., Roviglione G., Stepniewska A., Fambrini M., Vannuccini S., Petraglia F. Conservative surgical treatment for adenomyosis: New options for looking beyond uterus removal. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2024; 95:102507. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38906739/

[124] Dedes I, Kolovos GN, Mueller MD. Non-surgical Treatment of Adenomyosis. Current obstetrics and gynecology reports. 2024; 13: 72-9. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s13669-024-00379-w

[125] Wu H., Tsai T., Liu S., Pai A., Chen L. The Current Understanding of Molecular Mechanisms in Adenomyosis-Associated Infertility and the Treatment Strategy for Assisted Reproductive Technology. International Journal of Molecular Sciences. 2024; 25(16):8937. [Online] Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39201621/

Anexos

Annex 1. *Questionnaire used to collect data at hospital level and the acronyms used to fill it in*



GLOBAL-PPS PATIENT Form – additional variables for HAI at patient level (optional)

(Fill in one form per patient with an ongoing antimicrobial at 8am on the day of the PPS – more info on definitions in protocol, page 20)

Ward Name/code	Activity [1] (M, S, IC)	Patient Identifier [2]	Survey Number [3]	Patient Age [4]: Years ≥ 2 years	Months 1-23 month	Days <1 month	Sex M, F, U

Date of admission in the hospital *(dd/mm/yyyy) (optional)*

Previous Hospitalization < 3 months *(optional)*: ☐ Yes, ICU ☐ Yes, other ☐ No ☐ UNK

Surgical procedure during current admission in hospital: ☐ Yes ☐ No ☐ UNK

Previous antibiotic course < 1 month *(optional)*: ☐ Yes ☐ No ☐ UNK

Indicate if invasive device present at 8 am on the day of the PPS

				Date 1st insertion *(optional)*	Medical device associated infection
Indwelling Urinary Catheter (IUC)	☐ Yes	☐ No	☐ UNK		Non-fatal disease
Peripheral Vascular / Intravenous Catheter (PVC)	☐ Yes	☐ No	☐ UNK		☐ Ultimately fatal disease
Central Vascular Catheter, no implantable venous port (CVC)	☐ Yes	☐ No	☐ UNK		☐ Rapidly fatal disease
Non-invasive pos. & neg. mechanical ventilation (CPAP, BIPAP, CNEP, ...)	☐ Yes	☐ No	☐ UNK		☐ UNK/Not available
Invasive respiratory endotracheal intubation (IMV)	☐ Yes	☐ No	☐ UNK		
Inserted tubes and drains (T/D)[5]	☐ Yes	☐ No	☐ UNK		

Underlying morbidity *(multiple choice, maximum 3 choices)*	☐ Diabetes mellitus, type 1 or 2	☐ Genetic disorder
	☐ AIDS/HIV (only if last CD4 count <500/mm³)	☐ Congenital heart diseases
	☐ Hematological or solid cancer/ Recent chemotherapy (<3months)	☐ Chronic lung diseases including cystic fibrosis, COPD, bronchiectasis, asthma
	☐ Stem cell or solid organ transplant	☐ Neutropenia
	☐ Chronic Renal Disease (all stages)	☐ High dose steroids[6]
	☐ Active tuberculosis	☐ Malnutrition[7]
		☐ Long COVID
	☐ End-stage Liver Disease, cirrhosis	
	☐ Trauma	
	☐ Gastroenterological disease (Inflammatory bowel disorders, Coeliac disease, ...)	
	☐ Chronic neurological conditions[8]	
	☐ Other	
	☐ None	
	☐ Unknown	

[1] Include tracheostomy

[2] Inserted tubes and drains: include nephrostomy tubes, intra-abdominal tubes and drains and cerebrospinal fluid shunts.

[3] Chronic neurological conditions: include Alzheimer's disease, Parkinson's disease, dystonia, ALS (Lou Gehrig's disease), Huntington's disease, neuromuscular disease, multiple sclerosis and epilepsy etc.

[4] Corticotherapy ≥ 20 days or recent corticotherapy at high doses (> 5 mg/kg prednisone > 5 days)

[5] Malnutrition refers to dietary deficiency which lead to lack of vitamins, minerals and other essential substances. Score illnesses as kwashiorkor, scurvy, delayed growth, serious underweight, etc.

GLOBAL-PPS PATIENT Form (Mandatory: Fill in one form per patient with an ongoing antimicrobial at 8am on the day of the PPS)

Ward Name/code	Activity [1] (M, S, IC)	Patient Identifier [2]	Survey Number [3]	Patient Age [4] Years ≥ 2 years	Months 1-23 month	Days <1 month	Current Weight* in kg	Neonate only (optional) Gestational age*	Birth weight* (kg)	Sex M, F, U

Treatment based on biomarker data or WBC	0 Yes – 0 No		Culture(s) sent to the lab to document infection* (Tick if yes)		
If yes, which: CRP, PCT, other or WBC [5]	Type biological fluid sample (blood/urine/other)	Most relevant value close to start antimicrobial: Value / Unit [6]	☐ Blood	☐ Cerebrospinal fluid	☐ BAL (protected resp. specimen)
			☐ Urine	☐ Wound (surgery/biopsy)	☐ Sputum/bronchial aspirate
			☐ Stool	☐ Other type of specimen	

Antimicrobial Name [7]	1.	2.	3.	4.	5.
Start date of the antimicrobial* (dd/mm/yyyy)					
Single Unit Dose [8] / Unit (g, mg, IU, MU) [9]					
Doses/ day [10] / Route (P, O, R, I, IM) [11]					
Diagnosis [12] (see appendix II)					
Type of indication [13] (see appendix II)					
Reason in Notes (Yes or No) [14]					
Guideline Compliance (Y, N, NA, NI) [15]					
Is a stop/review date documented? (Yes/No)					
N missed doses* [16] / Reason* (S,P,O,M,U) [17]					
Treatment (E: Empirical; T: Targeted) [18]					

The following resistance data is to be filled in only if the treatment choice is based on microbiology data (Treatment=T) available on the day of the PPS

Maximum 3 microorganisms (MO) to report / Maximum 1 Resistance type by MO to report	MO	R type**	MO	R type**	MO	R type**	MO	R type**	MO	R type**
Insert codes (see Appendix IV, page 9) MO 1										
MO 2										
MO 3										

*Resistance type*** - choose between: **MRSA** [25]; **MRCoNS** [26]; **PNSP** [21]; **MLS** [22]; **VRE** [23]; **ESBL** (ESBL-producing Enterobacterales [24]); **3GCREB** (3rd generation cephalosporin resistant Enterobacterales); **CRE** (Carbapenem-resistant Enterobacterales [25]); **ESBL-NF** (ESBL-producing non fermenter Gram-negative bacilli [26]); **CR-NF** (Carbapenem-resistant non fermenter Gram-negative bacilli [27]); **other MDRO** [28]; **Azoles** [29]. Encode Microorganism also if resistance type is unknown.

Note: * *Current weight, Gestational age (in number of weeks), Birth weight, Start date of the antimicrobial and Cultures sent to the lab, missed doses are* **optional variables**

[1] Activity: M=medicine (including Psychiatric cases, etc.), S=surgery (including orthopaedics, obstetrics and gynaecology, etc.), IC=intensive care

[2] Patient Identifier: A unique patient identifier that allows linkage to patient records at local level for more detailed audit. This unique identifier will not be included in the online database.

[3] Survey Number: A unique non-identifiable number given by WebPPS for each patient entered in the database. Leave blank but note down the number after the patient data has been recorded in the online database. The number is displayed once (and only) after the patient data has been recorded in the online database.

[4] Patient Age: If the patient is 2 years old or older, specify only the number of years, if between 1 and 23 months specify only the number of months, if less than 1 month specify the number of days.

[5] If treatment based on biomarker, specify which one: **CRP** (C-reactive protein), **PCT** (Procalcitonin), **Other** lab-based biomarker other than CRP, PCT; or **WBC** (white blood cell count).

[6] The unit for the biomarker CRP or PCT value expressed in mg/L, µg/L, ng/L, mg/dL, ng/dL, ng/mL, µg/mL, nmol/L. In thousand per microliter (µL) for WBC count (normal number of WBCs in the blood is 4,500 to 11,000 WBCs per microliter). For a conversion calculator see: http://unitslab.com/node/67 (CRP) and http://unitslab.com/node/103 (procalcitonin).

[7] Antimicrobial Name: Insert generic name.

[8] Single Unit Dose: Numeric value for dose per administration (in grams, milligrams, IU or MU).

[9] Unit: The unit for the dose (g, mg, IU or MU)

[10] Doses/day If necessary provide fractions of doses: (e.g., every 16h = 1.5 doses per day, every 36h = 0.67 doses per day, every 48h = 0.5 doses per day)

[11] Route: Routes of administration are: Intravenous and intrathecal and intraperitoneal=P, Intramuscular=IM, Oral=O, Rectal=R, Inhalation=I. See also protocol page 18

[12] See diagnoses groups list (Appendix II)

[13] See Indication codes (Appendix III)

[14] Reason in Notes: A diagnosis / indication for treatment is recorded in the patient's documentation (treatment chart, notes, etc.) at the start of antibiotic course (Yes or No)

[15] Guideline Compliance: Refers to antibiotic choice (not route, dose, duration etc) in compliance with **local** guidelines (Y: Yes; N: No; NA: Not Assessable because of absence of local guidelines for the specific indication; NI: No Information because diagnosis/indication is unknown)

[16] N missed doses: Number of missed doses from start date of current antibiotic treatment until the date of the survey. If no doses missed, report as 0. If unknown, leave field empty.

[17] Reason: Reason for missed doses: due to **stock** out (S), patient could not **purchase** (P), **other** reason (O), **multiple** reasons (M), **unknown** (U).

[18] Treatment: **Report "E" 1)** when the antibiotic is being used as per a local guideline, treatment by which experience has proved to be beneficial; 2) when a culture or microbiological examination is not done ; 3) when a microbiological examination is done, BUT not yet available on the day of the PPS; or the result was not assessable. **Report "T"** if based upon microbiological result; Report also "T" if the micro-organism yielded susceptible results.

[19] Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

[20] Methicillin-resistant coagulase negative staphylococci (MRCoNS)

[21] Penicillin-non susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PNSP)

[22] Macrolide-lincosamide-streptogramin resistance in Streptococcus isolates (MLS)

[23] Vancomycin-resistant enterococci (VRE)

[24] Bacteria, producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)

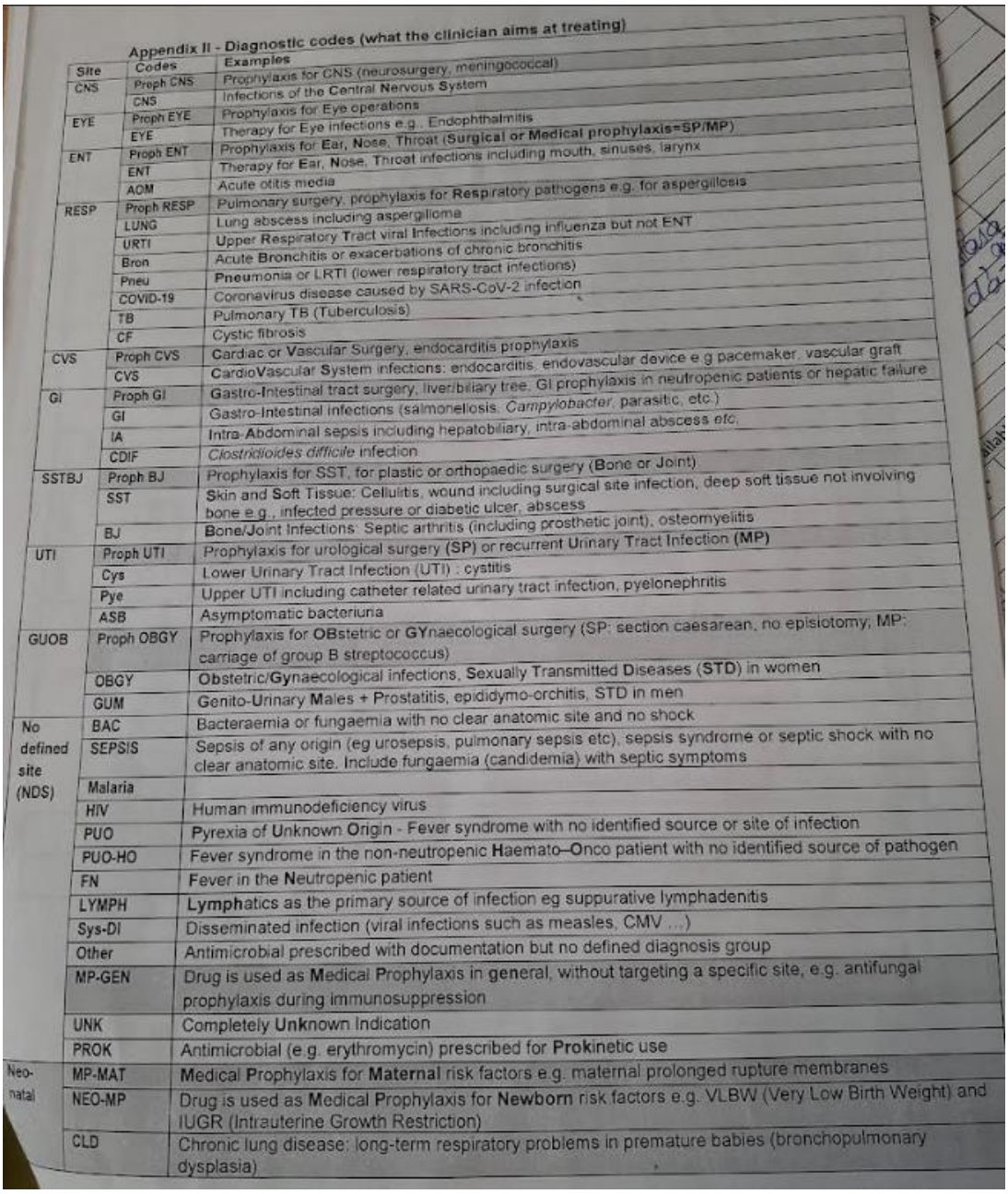
[25] Carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE) – enteric bacteria resistant to imipenem, meropenem or other carbapenems

[26] ESBL Non fermenters (ESBL-NF): *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii, Burkholderia spp., Stenotrophomonas maltophilia* multidrug resistant

[27] Carbapenem-resistant Nonfermenters (CR-NF) – nonfermenters resistant to imipenem, meropenem or other carbapenems

[28] Multi-drug resistant (MDR) pathogens, others than the listed above

[29] Azoles: if the medicinal product chosen is intended to treat infections caused by azole-resistant fungi and yeasts (e.g. *Candida spp., Aspergillus spp.*)



Appendix II - Diagnostic codes (what the clinician aims at treating)

Site	Codes	Examples
CNS	Proph CNS	Prophylaxis for CNS (neurosurgery, meningococcal)
	CNS	Infections of the Central Nervous System
EYE	Proph EYE	Prophylaxis for Eye operations
	EYE	Therapy for Eye infections e.g., Endophthalmitis
ENT	Proph ENT	Prophylaxis for Ear, Nose, Throat (Surgical or Medical prophylaxis=SP/MP)
	ENT	Therapy for Ear, Nose, Throat infections including mouth, sinuses, larynx
	AOM	Acute otitis media
RESP	Proph RESP	Pulmonary surgery, prophylaxis for Respiratory pathogens e.g. for aspergillosis
	LUNG	Lung abscess including aspergilloma
	URTI	Upper Respiratory Tract viral Infections including influenza but not ENT
	Bron	Acute Bronchitis or exacerbations of chronic bronchitis
	Pneu	Pneumonia or LRTI (lower respiratory tract infections)
	COVID-19	Coronavirus disease caused by SARS-CoV-2 infection
	TB	Pulmonary TB (Tuberculosis)
	CF	Cystic fibrosis
CVS	Proph CVS	Cardiac or Vascular Surgery, endocarditis prophylaxis
	CVS	CardioVascular System infections: endocarditis, endovascular device e.g pacemaker, vascular graft
GI	Proph GI	Gastro-Intestinal tract surgery, liver/biliary tree. GI prophylaxis in neutropenic patients or hepatic failure
	GI	Gastro-Intestinal infections (salmonellosis, *Campylobacter*, parasitic, etc.)
	IA	Intra-Abdominal sepsis including hepatobiliary, intra-abdominal abscess *etc*.
	CDIF	*Clostridioides difficile* infection
SSTBJ	Proph BJ	Prophylaxis for SST, for plastic or orthopaedic surgery (Bone or Joint)
	SST	Skin and Soft Tissue: Cellulitis, wound including surgical site infection, deep soft tissue not involving bone e.g., infected pressure or diabetic ulcer, abscess
	BJ	Bone/Joint Infections. Septic arthritis (including prosthetic joint), osteomyelitis
UTI	Proph UTI	Prophylaxis for urological surgery (SP) or recurrent Urinary Tract Infection (MP)
	Cys	Lower Urinary Tract Infection (UTI) : cystitis
	Pye	Upper UTI including catheter related urinary tract infection, pyelonephritis
	ASB	Asymptomatic bacteriuria
GUOB	Proph OBGY	Prophylaxis for OBstetric or GYnaecological surgery (SP: section caesarean, no episiotomy; MP: carriage of group B streptococcus)
	OBGY	Obstetric/Gynaecological infections, Sexually Transmitted Diseases (STD) in women
	GUM	Genito-Urinary Males + Prostatitis, epididymo-orchitis, STD in men
No defined site (NDS)	BAC	Bacteraemia or fungaemia with no clear anatomic site and no shock
	SEPSIS	Sepsis of any origin (eg urosepsis, pulmonary sepsis etc), sepsis syndrome or septic shock with no clear anatomic site. Include fungaemia (candidemia) with septic symptoms
	Malaria	
	HIV	Human immunodeficiency virus
	PUO	Pyrexia of Unknown Origin - Fever syndrome with no identified source or site of infection
	PUO-HO	Fever syndrome in the non-neutropenic Haemato–Onco patient with no identified source of pathogen
	FN	Fever in the Neutropenic patient
	LYMPH	Lymphatics as the primary source of infection eg suppurative lymphadenitis
	Sys-DI	Disseminated infection (viral infections such as measles, CMV …)
	Other	Antimicrobial prescribed with documentation but no defined diagnosis group
	MP-GEN	Drug is used as Medical Prophylaxis in general, without targeting a specific site, e.g. antifungal prophylaxis during immunosuppression
	UNK	Completely Unknown Indication
	PROK	Antimicrobial (e.g. erythromycin) prescribed for Prokinetic use
Neo-natal	MP-MAT	Medical Prophylaxis for Maternal risk factors e.g. maternal prolonged rupture membranes
	NEO-MP	Drug is used as Medical Prophylaxis for Newborn risk factors e.g. VLBW (Very Low Birth Weight) and IUGR (Intrauterine Growth Restriction)
	CLD	Chronic lung disease: long-term respiratory problems in premature babies (bronchopulmonary dysplasia)

APPENDIX III - Type of Indication

CAI Community acquired infection	Symptoms started ≤ 48 hours from admission to hospital (or present on admission).		
HAI Healthcare Associated Infection: Symptoms start **48 hours after admission** to hospital	**HAI1** Post-operative surgical site infection (within: 30 days of surgery OR; 90 days after implant surgery)		
	Device related HAI: **HAI2** ***Intervention*** related infections of mixed origin (mix of CVC-BSI, PVC-BSI, VAP, CAUTI; or related to tubes/drains)		
	Device related HAI: **HAI2-CVC-BSI** (Central Venous **Catheter**-related Blood Stream Infection)		
	Device related HAI: **HAI2-PVC-BSI** (Peripheral Vascular **Catheter**-related Blood Stream Infection)		
	Device related HAI: **HAI2-VAP** (Ventilator Associated **Pneumonia**)		
	Device related HAI: **HAI2- CAUTI** (Catheter Associated **Urinary** Tract Infection)		
	HAI3 *C. difficile* associated diarrhoea (CDAD) (>48 h post-admission or <30 days after discharge from previous admission episode.		
	HAI4 Other hospital acquired infection of mixed or undefined origin (HAP, UTI, BSI)		
	HAI4-BSI **Blood** Stream Infection, not intervention related		
	HAI4-HAP Non-intervention related Hospital Acquired **Pneumonia** (not VAP)		
	HAI4-UTI **Urinary** Tract Infection, not intervention related		
	HAI5 Patient readmitted <48h after stay in another hospital, with infection present on current admission or within 48 hours (patient with infection from another hospital)		
	HAI6 Infection present on admission from long-term care facility (LTCF) or Nursing Home*		
SP Surgical prophylaxis**	**SP1** Single dose	**SP2** one day	**SP3** >1 day
For **surgical patients**, administration of prophylactic antimicrobials **should be checked in the previous 24 hours** in order to encode the duration of prophylaxis as either one dose, one day (= multiple doses given within 24 hours) or >1 day.			
See more explanation and **table** in **protocol page 8** !			
MP Medical prophylaxis	For example long term use to prevent UTI's or use of antifungals in patients undergoing chemotherapy or penicillin in asplenic patients *etc.*		
OTH Other	For example erythromycin as a motility agent (motilin agonist).		
UNK	Completely unknown indication		

Select 1 possibility for each reported antimicrobial

*Long-term care facilities represent a heterogeneous group of healthcare facilities, with care ranging from social to medical care. These are places of collective living where care and accommodation is provided as a package by a public-agency, non-profit or private company (e.g. nursing homes, residential homes).
**Surgical prophylaxis includes those antibiotics prescribed before and after a surgical intervention (surgery in the operation room). The code SP1, SP2, SP3 goes with a diagnostic code preceded by 'proph' (e.g. 'proph GI')

Anexo 2. *Questionário e panfletos informativos utilizados na sessão de sensibilização e apoio à cessação tabágica*

DADOS PESSOAIS

Nome: _____ **Idade:** _____ **Sexo:** _____

Problemas Saúde:

☐ Não ☐ Sim. Quais: _____

Medicamentos que toma: _____

Hábitos Tabágicos:

Há quantos anos fuma: _____

TESTE DE FAGERSTRÖM

Por favor, responda a todas as perguntas, assinalando as respostas com um X.

1. Quanto tempo depois de acordar fuma o primeiro cigarro?
- ☐ mais de 60 minutos (0)
- ☐ entre 31 e 60 minutos (1)
- ☐ entre 6 e 30 minutos (2)
- ☐ menos de 6 minutos (3)

2. Tem dificuldade em não fumar em locais proibidos?
- ☐ não (0)
- ☐ sim (1)

3. O primeiro cigarro da manhã é o que lhe traz mais satisfação?
- ☐ não (0)
- ☐ sim (1)

4. Fuma mais nas primeiras horas da manhã do que no resto do dia?
- ☐ não (0)
- ☐ sim (1)

5. Fuma mesmo quando acamado por doença?
- ☐ não (0)
- ☐ sim (1)

6. Quantos cigarros fuma por dia?
- ☐ menos de 11 (0)
- ☐ de 11 a 20 (1)
- ☐ de 21 a 30 (2)
- ☐ mais de 30 (3)

TESTE DE RICHMOND

Por favor, responda a todas as perguntas, assinalando as respostas com um X.

Este questionário pretende aferir a sua motivação para a cessação tabágica. Tenha em consideração que não há respostas certas ou erradas e que, quanto mais as respostas corresponderem à sua realidade, maior será a utilidade deste questionário.

1. Gostaria de deixar de fumar se o pudesse fazer facilmente?
- ☐ não (0)
- ☐ sim (1)

2. Tem realmente vontade de deixar de fumar?
- ☐ Nenhuma (0)
- ☐ Pouca (1)
- ☐ Alguma (2)
- ☐ Muita (3)

3. Acredita que conseguirá deixar de fumar nas próximas 2 semanas?
- ☐ Não acredito (0)
- ☐ Talvez (1)
- ☐ Provavelmente (2)
- ☐ De certeza (3)

4. Pensa que será ex-fumador dentro de 6 meses?
- ☐ Não acredito (0)
- ☐ Talvez (1)
- ☐ Provavelmente (2)
- ☐ De certeza (3)

RESULTADOS

Teste de Fagerström:	TOTAL DE PONTOS	**Grau de dependência:**
_____ pontos	0-2 pontos	muito baixo
	3-4 ponto	baixo
	5 pontos	médio
	6-7 pontos	elevado
	8-10 pontos	muito elevado

Teste de Richmond:	TOTAL DE PONTOS	**Grau de motivação:**
_____ pontos	0-5 pontos	motivação fraca
	6-8 pontos	motivação média
	mais de 8 pontos	motivação forte

Coximetria:		
_____ ppm	< 10 ppm	não fumador
	10-30 ppm	tabagismo moderado
	> 30 ppm	tabagismo grave





MUDANÇA COMPORTAMENTAL

Reveja os seus hábitos e quais os momentos que o fazem sentir vontade de fumar (ex: amigos que fumam, depois almoço, zona de fumadores, situações de stress) → tente evitar circunstâncias em que habitualmente fumava sempre um cigarro

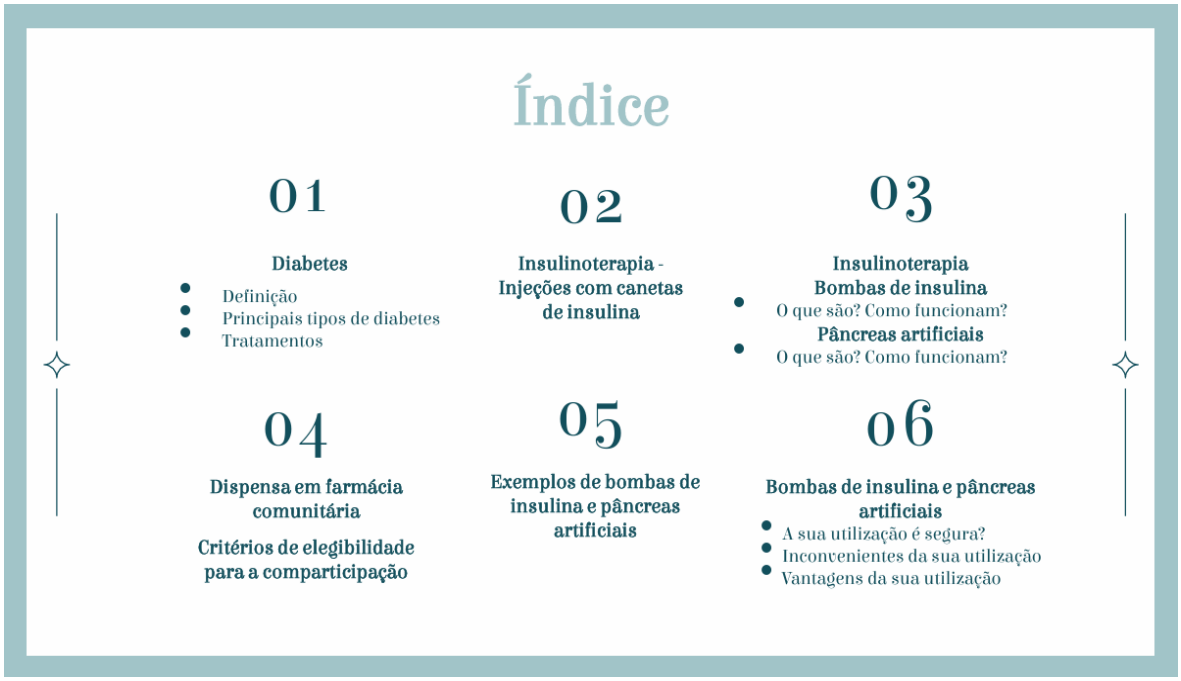
Faça uma lista de hábitos que pode recorrer para substituir o hábito de fumar (ouvir um podcast, ler um parágrafo de um livro, respirar profundamente 10 vezes, dar um volta ao quarteirão, etc..)

Aprenda a recusar tabaco se alguém lho oferecer. Mentalize-se e responda sempre: EU NÃO FUMO!

Guarde num local visível todo o dinheiro que está a poupar ao deixar o tabaco!

Anexo 3. *Apresentação utilizada na formação interna sobre bombas de insulina e pâncreas artificiais*







Diabetes Mellitus [1], [2], [3]

- Doença crónica que se caracteriza pelo excesso de glicose no sangue (hiperglicemia) na ausência de tratamento.
- Resulta de um conjunto de desordens metabólicas que dão origem a alterações na secreção de insulina ou alterações na sua ação.
- A longo prazo, altos níveis de glucose estão associados a danos no organismo, como a lesão e falha no funcionamento de vários orgãos e tecidos.

Principais tipos de diabetes [2], [3], [4]

Diabetes tipo 1

- Resulta da destruição das células β pancreáticas produtoras de insulina (dos ilhéus de Langerhans), por um processo autoimune.
- Existem alguns casos em que este padrão autoimune não se verifica, sendo denominada diabetes tipo 1 idiopática.
- Apesar de surgir com maior frequência durante a infância, pode ser diagnosticada em qualquer idade.

Diabetes tipo 2

- Forma mais comum da diabetes.
- Caracterizada pela resistência do organismo à ação da insulina.
- Está frequentemente associada à obesidade, principalmente abdominal, à hipertensão arterial e à dislipidemia.
- Maioritariamente diagnosticada na idade adulta, no entanto, tem sido cada vez mais detetada em crianças, adolescentes e jovens adultos.

Diabetes gestacional

- Surge em mulheres grávidas sem história de diabetes prévia e frequentemente reverte no fim da gestação.
- Pode resultar da produção de hormonas pela placenta que podem interferir com a capacidade do corpo usar a insulina de forma eficaz.
- Associa-se a um risco acrescido de desenvolver diabetes tipo 2 no futuro.

Outros tipos específicos

Ex: Diabetes tipo MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young); diabetes tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults); diabetes secundária.

Tratamentos [2], [3]

Farmacológicos

Diabetes tipo 1: Tratamento com **insulina** é o único disponível e essencial à sobrevivência, sendo sempre necessário.

Diabetes tipo 2:

- Algumas pessoas conseguem manter a glicemia controlada adotando apenas um **estilo de vida mais saudável**;
- Outras necessitam de tratamento farmacológico que geralmente se inicia com **antidiabéticos orais**, sob a forma de comprimidos. Têm surgido também **medicamentos antidiabéticos injetáveis** eficazes no controlo da glicemia;
- Algumas pessoas também podem vir a necessitar de **injeções de insulina**, caso os restantes tratamentos mencionados não consigam fazer um controlo eficaz da glicemia.

Diabetes gestacional: Medidas comportamentais e sempre que necessário, também medidas farmacológicas.

Não farmacológicos

Em todos os tipos de diabetes deve ser adotado:

- **Estilo de vida saudável:** Prática de exercício físico, alimentação equilibrada, manutenção de um peso corporal adequado, evitar o consumo de tabaco e manter os níveis de pressão arterial e colesterol controlados;
- **Monitorização regular dos valores de glicemia** para que seja possível detetar, numa fase inicial, complicações que possam surgir e tratá-las adequadamente.

Insulinoterapia [5], [6], [7]

Injeções com canetas de insulina

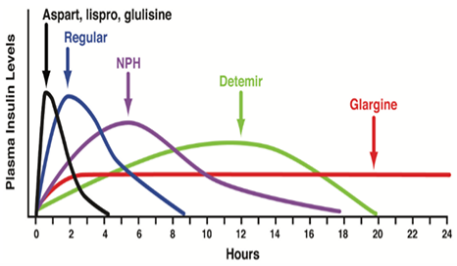
- A administração de insulina é realizada através de uma injeção **subcutânea**;
- Pode ser administrada no abdómen, no braço, coxas e região glútea. É importante **alternar o local de administração** da insulina, dentro de uma mesma zona do corpo, de forma a **evitar lipodistrofias** que podem contribuir para uma absorção irregular da insulina, aumentar as variações de glicemia e resultar em episódios inexplicados de hipoglicemia;
- Existem vários tipos de insulinas (humanas e análogos) com diferente duração de ação e picos de ação;
- As **insulinas humanas** são comercializadas há mais tempo e são mais económicas. Foram obtidas a partir de tecnologia de DNA recombinante:
  - **Insulina regular** – Objetivo é mimetizar o pico de insulina pós-prandial;
  - **Isofânica ou NPH** – Objetivo é mimetizar a insulina basal.



Insulinoterapia [5], [6], [7]

Injeções com canetas de insulina

- Os **análogos de insulina**:
  - ❖ São produzidos a partir de insulina humana modificada, de forma a exercerem ação durante um período mais prolongado (análogo de ação lenta) ou mais curto (análogo de ação rápida);
  - ❖ Associados a um **menor risco de hipoglicemias noturnas e sintomáticas** quando comparados com a insulina isofânica, assim como maior comodidade na administração;
  - ❖ Permitem um **melhor controlo glicémico**, maior **flexibilidade** no momento de administração e são **preferíveis para o uso em bombas de insulina**.
- Posteriormente, surgiram **pré-misturas bifásicas** de análogos de insulina, desenvolvidas com o objetivo de numa única injeção administrar insulina de ação intermédia e de ação curta ou insulina de ação rápida e intermédia;

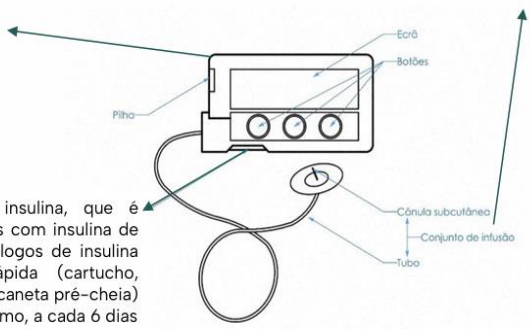


Insulinoterapia [8]

Bombas de insulina – O que são?

Os sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina (**PSCI**), também conhecidos por bombas de insulina, são dispositivos eletrónicos que se utilizam externamente ao corpo e que permitem a administração de insulina.

Microcomputador alimentado por uma pilha e programável de acordo com as especificidades de cada pessoa



Reservatório de insulina, que é preenchido apenas com insulina de ação rápida e análogos de insulina de ação ultrarrápida (cartucho, frasco-ampola ou caneta pré-cheia) e trocado, no máximo, a cada 6 dias

Conjunto de infusão que transporta a insulina do reservatório para o corpo. É composto por duas partes:

a) **Cânula** que pode ser colocada debaixo da pele, fixando à pele através de um adesivo. A cânula pode ser de teflon (plástico) ou de aço. A cânula de teflon deve ser trocada a cada 3 dias e a de aço a cada 2 dias.

b) **Tubo ou prolongador**, fino e transparente, que liga o reservatório de insulina à cânula.

Insulinoterapia [8]

Bombas de insulina – Como funcionam?

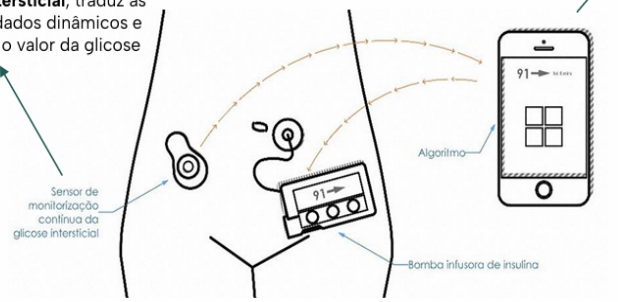
- Administra de forma contínua uma **quantidade pré-definida de insulina** (**débito basal**), mimetizando, assim, a secreção de insulina basal fisiológica e substituindo a insulina de ação lenta administrada por caneta de insulina;
- Podem ser programados débitos basais diferentes durante o dia;
- Nestas bombas de insulina são utilizadas apenas **insulina rápida** e **análogos de insulina de ação ultra-rápida**;
- Permite administrar **quantidades maiores de insulina para cobrir as refeições** sendo assim consideradas as quantidade de hidratos de carbono presente na refeição de modo a minimizar o risco de hiperglicemias.
  - ❖ Esta função **substitui a secreção prandial fisiológica**.
  - ❖ Pode-se escolher **3 tipos de bólus**: bólus normal (igual à administração com caneta de insulina), bólus duplo (é dividido em duas partes: uma administrada imediatamente e outra durante um período de tempo determinado pelo utilizador; indicado para refeições ricas em proteínas e gordura) e bólus prolongado (o bólus total calculado para a refeição é administrado de maneira uniforme durante um determinado período de tempo definido pelo utilizador).

Insulinoterapia [9], [10], [11]

Pâncreas artificiais – O que são?

O **sistema integrado** é a forma de administração de insulina que melhor reproduz a secreção de insulina fisiológica de um pâncreas, sendo por isso vulgarmente conhecido por **pâncreas artificial**. Este pressupõe a utilização de **3 componentes**:

Tecnologia que avalia automaticamente, de **forma contínua** (24 horas por dia), o **valor da glicose no líquido intersticial**, traduz as leituras glicémicas em dados dinâmicos e identifica a tendência e o valor da glicose intersticial.



Algoritmo – *Software* complexo. Recebe e processa a informação da monitorização da glicose em tempo real, informando a bomba infusora de insulina qual deve ser a dose de insulina a administrar. Podem estar localizados na própria bomba de insulina ou estarem presentes num smartphone (telemóvel), dependendo do sistema.

Insulinoterapia [9], [10], [11]

Pâncreas artificiais – Como funcionam?

Os sistemas integrados podem ser classificados em:

- **Sistemas abertos –** Nestes sistemas, a **bomba infusora de insulina** administra de forma contínua uma quantidade pré-definida de insulina (débito basal) ao longo das 24 horas e permite, também, administrar quantidades maiores de insulina para cobrir as refeições e, sempre que for necessário, para correção de hiperglicemia (bólus de insulina). Este tipo de funcionamento é igual a uma bomba infusora de insulina, a diferença reside na existência de um **algoritmo**, que recebe os dados da glicose obtidos através da utilização de um **sensor** e, perante a deteção de hipoglicemia ou previsão da mesma, **interrompe automaticamente a perfusão de insulina** (débito basal e qualquer bólus em curso) e **retoma também de forma automática o débito basal**, decorrido o período máximo de suspensão, ou assim que o algoritmo entende que o risco de hipoglicemia foi eliminado.
- **Sistemas fechados –** Nestes sistemas, a **bomba infusora de insulina** adapta **automaticamente** o **débito basal** ao longo das **24 horas**, de acordo com as indicações fornecidas pelo **algoritmo**. Este algoritmo recebe os dados da glicose obtidos através da utilização de um **sensor** e tem capacidade de indicar à bomba infusora de insulina:

  a) qual deve ser o débito basal ao longo das 24h com o objetivo de manter o valor de glicose no seu alvo, que pode ser configurado entre os 100 e os 120mg/dl, e
  b) a realização de bólus de correção sempre que o algoritmo deteta hiperglicemia e entende que tal é necessário.

  Contudo, em ambos os sistemas continua a ser **necessário informar o algoritmo sempre que se vai ingerir alimentos**, indicando a quantidade de hidratos de carbono ingeridos, para que o sistema determine, de acordo com a sua relação insulina:hidratos de carbono pré-programada, qual a dose de insulina necessária para a refeição.

Insulinoterapia [12]

Dispensa em farmácia comunitária

DIÁRIO DA REPÚBLICA

1.ª série
N.º 14
21-01-2025

SAÚDE

Portaria n.º 18/2025/1, de 21 de janeiro

O tratamento da diabetes tipo 1 através de sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI) visa mimetizar a secreção pancreática de insulina. A evolução tecnológica destes sistemas permitiu a integração entre a monitorização contínua da glicose e a administração de insulina, sendo atualmente os sistemas de administração automática de insulina (SAAI) o tratamento padrão da diabetes tipo 1 (DM1).

Artigo 1.º

Objeto

A presente portaria cria o regime excecional de comparticipação de dispositivos médicos de perfusão subcutânea contínua de insulina (PSCI), bem como dos sistemas de monitorização contínua da glicose intersticial (CGM) para utilização integrada com PSCI e respetivos consumíveis, que possam ser utilizados no âmbito do Programa Nacional para a Diabetes.

Artigo 2.º

Dispositivos médicos abrangidos

1 — O regime excecional de comparticipação previsto na presente portaria abrange os dispositivos médicos de PSCI, os sistemas de CGM para utilização integrada com PSCI e respetivos consumíveis.

2 — Os dispositivos médicos referidos no número anterior são definidos pelo INFARMED — Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.).

Artigo 3.º

Comparticipação

Os dispositivos médicos abrangidos pelo presente regime excecional de comparticipação são comparticipados a 100 % pelo Estado no seu preço, quando destinados a beneficiários do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e dispensados em farmácia de oficina, observando o previsto nos artigos seguintes.

Artigo 18.º

Prescritores e local de prescrição

A prescrição de dispositivos médicos abrangidos pelo regime excecional de comparticipação só poderá ser realizada por médicos especialistas em medicina interna, endocrinologia e pediatria, desde que devidamente autorizados e identificados pelos centros de tratamento, reconhecidos pela DGS (CT) no âmbito da consulta onde o utente é acompanhado.

Insulinoterapia [8], [13]

Critérios de elegibilidade para a comparticipação

Em Portugal, atualmente, estes dispositivos são comparticipados para o tratamento das pessoas com diabetes tipo 1. Existem critérios, tais como:

- Indivíduos com diabetes tipo 1 que não conseguem atingir um controlo glicémico adequado com múltiplas injeções diárias de insulina.
- Utentes com episódios frequentes de hipoglicemia grave ou hipoglicemia assintomática.
- Pessoas com variações significativas nos níveis de glicose no sangue, apesar da adesão ao tratamento convencional.

Para além disso, deve existir uma indicação clínica apropriada por um médico especialista e prescrição médica emitida por centro autorizado e também a inscrição na Plataforma PSCI da Direção-Geral da Saúde.

Insulinoterapia [14]

Exemplos - Medtronic MiniMed 780G

Bomba de insulina – Com base nas informações atualizadas recebidas da MCG a cada 5 minutos, a bomba à prova de água efetua correções e ajustes automáticos à sua administração de insulina, para que se possa ver como estão os níveis de glicose e qual a respetiva tendência.

Guardian™ Sensor 3 – Mede os valores de glicose 288 vezes por dia a cada 5 minutos e envia automaticamente esta informação para a bomba.



Aplicação MiniMed™ Mobile – Permite acompanhar facilmente os valores de glicose e receber notificações no telemóvel.

Conjunto de infusão MiniMed™ Mio™ Advance – Concebido com um aplicador pré-carregado para que seja mais rápido e fácil efetuar alterações ao conjunto em poucos passos.

Insulinoterapia [15]

Exemplos - Tandem t:slim X2™

- Bomba pode funcionar de forma autónoma ou integrada com **um sensor de glicose,** o **Dexcom G7**, e também **comunica com um aplicativo móvel**, para fornecer dados em tempo real e facilitar o controle da glicose.
- Quando integrada com o Dexcom G7®, pode-se ver os valores do sensor no visor da bomba.
- **Recarregável –** Bateria recarregável através de USB, com até 7 dias de duração. Não requer a utilização de pilhas descartáveis.
- **Pequena dimensão –** Tamanho reduzido com capacidade para 300 unidades de insulina. Medidas: 7.95 x 5 x 1.5 cm.
- **Fácil de usar –** Ecrã tátil a cores de alta resolução com menus que facilitam o manuseamento da bomba.
- **Robusta e resistente –** Estrutura em alumínio, testada para ser possível utilizar debaixo de água durante 30 minutos a 90 cm de profundidade (IPX7).



Insulinoterapia [16]

Exemplos - Tandem t:slim X2™ com tecnologia Control-IQ™

A **tecnologia Control-IQ™** foi concebida para, utilizando os valores do MCG Dexcom G7®, prever os níveis de glicose nos 30 minutos seguintes e ajustar a dose de insulina administrada automaticamente. Dependendo desta previsão, realiza o ajuste de insulina necessário:





Insulinoterapia [8]

A utilização de uma bomba de insulina ou sistema integrado é seguro?

Sim, contudo, a sua utilização **não é isenta de riscos**, nomeadamente:

- **Cetoacidose diabética** – Qualquer problema num dos componentes da bomba pode levar à interrupção da entrada de insulina, pelo que é necessário fazer-se sempre acompanhar das canetas de insulina e conhecer os protocolos de segurança. Quando utiliza uma bomba de insulina, deixa de ter o depósito de insulina ação lenta debaixo da pele. Esta passa a ser substituída pela insulina de ação rápida que entra no seu organismo de hora a hora, pelo que se ocorrer falha na entrada de insulina, rapidamente se irá desenvolver hiperglicemia e produção de cetonas.

- **Inflamação da pele, reação alérgica ou infeção no local onde se coloca a cânula** podem ocorrer, pelo que é importante inspecionar diariamente a pele, ter cuidados de desinfeção (higienizar as mãos e local de inserção da cânula), alternar o local de aplicação e respeitar as recomendações relativamente à troca do conjunto de infusão.

Insulinoterapia [8], [11]

Inconvenientes da utilização de uma bomba de insulina ou sistema integrado?

A utilização de uma **bomba de insulina** pode ter alguns inconvenientes, tais como:

- Necessidade de manter um dispositivo conectado permanentemente ao corpo e distorção da imagem corporal. No entanto, a bomba pode ser transportada em bolsas/cintas que a tornam mais discreta.
- Por outro lado, a pessoa com diabetes tem de participar ativamente na decisão de quando e quanta insulina deve administrar a cada refeição/correção, pelo que é fundamental que mantenha uma monitorização frequente da glicose. O utilizador da bomba de insulina continua a ser o cérebro na gestão da sua doença**.**

Os inconvenientes da utilização de um **sistema integrado** são também os mesmos da utilização de uma bomba infusora de insulina e de um sistema de monitorização da glicose, nomeadamente, a necessidade de manter dois dispositivos conectados permanentemente ao corpo e da existência de alarmes que, em algumas circunstâncias, podem conduzir a situações de cansaço.

Além disso, é importante **não esquecer** que, **mesmo no sistema fechado**, a pessoa **será responsável por indicar ao sistema qual a quantidade de hidratos de carbono que vai ingerir numa refeição**.

Insulinoterapia [8], [11], [17]

Quais as vantagens das bombas de insulina e pâncreas artificiais?

- Administração **mais cómoda** da insulina;
- **Maior precisão** nas doses de insulina basal e prandial administradas;
- **Menor variabilidade na absorção** de insulina porque a bomba utiliza apenas um tipo de insulina, sem formação de depósito subcutâneo significativo;
- **Programação personalizada** da insulina basal ao longo das 24 horas;
- **Maior flexibilidade na rotina diária**, particularmente no ajuste da insulina à prática de atividade física, com possibilidade de reduzir temporariamente o débito basal antes e depois da sua prática de forma a evitar hipoglicemia. A opção de aumentar temporariamente o débito basal também pode ser muito útil para gerir as oscilações da glicose observadas durante o ciclo menstrual, ou em qualquer período de doença, de maior sedentarismo ou durante a toma de medicação, como a cortisona;
- **Melhoria do controlo** da diabetes e redução dos episódios de hipoglicemia;
- **Melhoria da qualidade de vida**.

Referências

[1] International Diabetes Federation. Diabetes Basics [Internet]. International Diabetes Federation. 2024. Available from: https://idf.org/about-diabetes/what-is-diabetes/

[2] SNS 24 [Internet]. Sns24.gov.pt. 2015. Available from: https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/doencas/doencas-cronicas/diabetes#

[3] Seara.com. Diabetes: conhecer, controlar e prevenir [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2024. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/diabetes-conhecer-controlar-e-prevenir/

[4] Manuel J, Duarte A, Ferreira L, Ruas M, Carneiro De Melo P. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus* Direcção-Geral da Saúde. Revista Portuguesa de Diabetes [Internet]. 2011;6(1):31–4. Available from: https://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/10/RPD-Vol-6-n%C2%BA-1-Mar%C3%A7o-2011-Recomenda%C3%A7%C3%B5es-p%C3%A1gs-31-34.pdf

[5] Velcrodesign. Insulinoterapia [Internet]. SPEDM • Sociedade Portuguesa Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Available from: https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/insulinoterapia

[6] Insulin [Internet]. International Diabetes Federation. 2024. Available from: https://idf.org/about-diabetes/diabetes-management/insulin/

[7] Z. Sousa, M. Celestino Neves, D. Carvalho. Técnica de Administração de Insulina: Uma Prática Sustentada em Evidência Científica. Revista Portuguesa de Diabetes [Internet]. 2019 Sep 10;14(3):120–8. Available from: https://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2019/11/RPD-Set-2019-Artigo-de-Revis%C3%A3o-p%C3%A1gs-120-128.pdf

[8] Velcrodesign. Bombas Infusoras de Insulina [Internet]. SPEDM • Sociedade Portuguesa Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Available from: https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/bombas-infusoras-de-insulina

[9] Velcrodesign. Monitorização da Glicose Intersticial [Internet]. SPEDM • Sociedade Portuguesa Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Available from: https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/monitorizacao-da-glicose-intersticial

Referências

[10] Monitorização Contínua de Glicose | VitalAire Portugal [Internet]. Vitalaire.com. 2025. Available from: https://pt.vitalaire.com/diabetes/monitorizacao-continua-de-glicose

[11] Velcrodesign. Os Sistemas Integrados ou Pâncreas Artificial [Internet]. SPEDM • Sociedade Portuguesa Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Available from: https://www.spedm.pt/pt/glandulas-e-doencas-endocrinas/os-sistemas-integrados-ou-pancreas-artificial

[12] Diariodarepublica.pt. 2025. Available from: https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/18-2025-904130040

[13] Farmácias Grupo Reis Barata –sistemas de perfusão contínua subcutânea de insulina, PSCI, bombas de insulina, diabetes, farmácias reis barata [Internet]. Farmaciasreisbarata.pt. 2025. Available from: https://www.farmaciasreisbarata.pt/infosaude/item/Bombas%20de%20Insulina%20dispon%C3%ADveis%20nas%20Farm%C3%Alcias%20Reis%

[14] 780G Product Page | PT [Internet]. Medtronic Diabetes. Available from: https://www.medtronic-diabetes.com/pt-PT/minimed-system/minimed-780g-system

[15] Bomba de insulina Tandem t:slim X2™ | VitalAire Portugal [Internet]. Vitalaire.com. 2025. Available from: https://pt.vitalaire.com/diabetes/bomba-de-insulina-tandem-tslim-x2tm

[16] Sistema integrado Tandem t:slim X2™ com tecnologia Control-IQ™ | VitalAire Portugal [Internet]. Vitalaire.com. 2025. Available from: https://pt.vitalaire.com/sistema-integrado-tandem-tslim-x2tm-com-tecnologia-control-iqtm

[17] Bombas de insulina e diabetes – Hospital Cruz Vermelha [Internet]. Hospital Cruz Vermelha. 2023. Available from: https://hospitalcruzvermelha.pt/bombas-de-insulina-e-diabetes/

Obrigada pela atenção!

Anexo 4. *Tabela de opções de aconselhamento farmacêutico a grávidas e lactantes*

<table>
<tr><td rowspan="3">Obstipação</td><td rowspan="3">Laxantes</td><td>Formadores de volume</td><td>(A) Psillogel® Fibra (saquetas)</td></tr>
<tr><td>De contacto</td><td>(B) Supositórios de glicerina
(C) Bebegel® (microenema)
(D) Microlax® (microenema)</td></tr>
<tr><td>Osmóticos</td><td>(E) Lactulose (genéricos) (xarope, saquetas)
(F) Laevolac® (xarope, saquetas)
(G) Macrogol (genéricos) (saquetas)
(H) Dulcosoft® (saquetas, xarope)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Azia ou má digestão</td><td>(I) NeoBianacid® (comprimidos para chupar)
(J) Gaviscon® (comprimidos para mastigar)
(K) Gaviscon Duefet® (saquetas, xarope)
(L) Rennie® (comprimidos para mastigar)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Náuseas e vómitos</td><td>(M) Nausefe® (comprimidos) (não aconselhado na amamentação)
(N) Antimetil® (comprimidos)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Insuficiência venosa crónica</td><td>(O) Thrombocid® (gel)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Hemorroidas</td><td>(P) Procto-Glyvenol® (creme retal) (depois do 1º trimestre)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Alergias</td><td>(Q) Cetirizina (genéricos) (comprimidos) (não aconselhado na amamentação)
(R) Heperpoll® (comprimidos para chupar) (não aconselhado na amamentação)
(S) Uriage® Pruriced (gel)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Sintomas associados a estados gripais e constipações
Cefaleias
Febre (inferior a 3 dias)
Dores de dentes
Dores musculares ou articulares</td><td>(T) Paracetamol 500mg (genéricos) (comprimidos)
(U) Ben-u-ron® 500mg (comprimidos, cápsulas)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Congestão nasal</td><td>(V) Rhinodouche®
(W) Rhinomer® Plus+ Força 1 Suave ou Força 2 Média</td></tr>
</table>

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt